

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) **EP 0 718 299 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:
26.06.1996 Bulletin 1996/26

(21) Numéro de dépôt: **95402865.0**

(22) Date de dépôt: **19.12.1995**

(51) Int Cl.⁶: **C07D 487/04**, **C07D 495/14**,
A61K 31/40
// (C07D487/04, 209:00,
209:00),
(C07D495/14, 333:00, 209:00,
209:00)

(84) Etats contractants désignés:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT SE

(30) Priorité: **22.12.1994 FR 9415431**

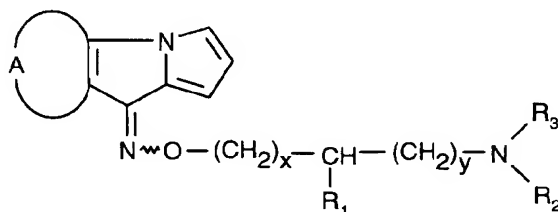
(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**
F-92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs:
• **Rault, Sylvain**
F-14370 Moulit (FR)
• **Robba, Max**
F-75004 Paris (FR)

- **Lancelot, Jean-Charles**
F-14400 Le Bourg (FR)
- **Prunier, Hervé**
F-14000 Caen (FR)
- **Renard, Pierre**
F-78000 Versailles (FR)
- **Pfeiffer, Bruno**
F-95600 Eaubonne (FR)
- **Guardiola-Lemaitre, Béatrice**
F-92210 Saint-Cloud (FR)
- **Rettori, Marie-Claire**
F-92400 Courbevoie (FR)

(54) **Nouveaux éthers d'oximes tricycliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent**

(57) La présente invention concerne les composés de formule (I) :



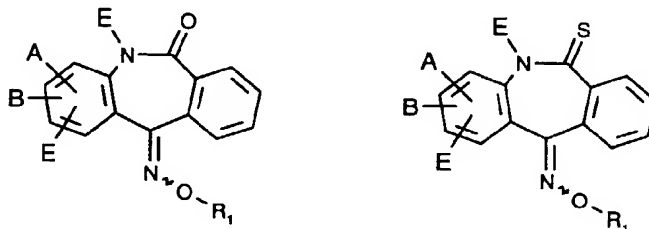
dans laquelle A, x, y, R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la description.
Médicaments.

EP 0 718 299 A1

Description

La présente invention concerne de nouveaux éthers d'oximes tricycliques, leurs procédés de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

On connaît dans la littérature quelques exemples d'éthers d'oximes mono ou polycycliques parmi lesquels on peut notamment citer les brevets BAYER EP 544168 et EP 544169 qui revendiquent des éthers d'oximes répondant aux formules générales suivantes :



Ces composés sont décrits comme étant inhibiteurs de transcriptase reverse utilisables pour le traitement des affections à retrovirus comme le SIDA.

La demanderesse a découvert de nouveaux éthers d'oximes à structure tricyclique entièrement originale qui se caractérisent de manière inattendue par une très forte affinité pour les récepteurs 5HT_{2C} et/ou 5HT₃ ainsi que pour les sites de recapture de la sérotonine. Cette haute affinité est associée à une remarquable sélectivité vis à vis des autres récepteurs sérotoninergiques.

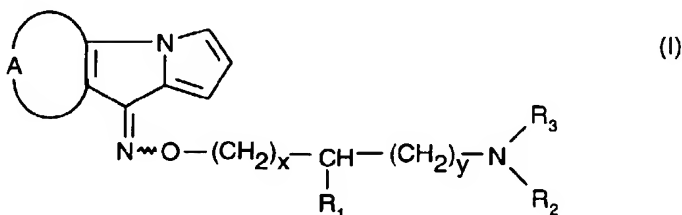
Le potentiel et l'intérêt thérapeutique de composés se liant fortement aux récepteurs 5HT_{2C} et/ou 5HT₃ sont bien connus et l'on peut à ce sujet se référer utilement aux revues suivantes :

- G.J. KILPATRICK "5HT₃ receptors" (Medicinal Research Reviews, 1990, 10(4), p 441-475).
- D.HOYER et al "VII International Union of Pharmacology Classification of Receptor for 5-hydroxytryptamine (Serotonin)" (Pharmacological Reviews, 1994, 46 (2) pp 157-203).

Il en est de même pour les composés inhibant la recapture de la sérotonine, voir à ce sujet la revue de S.Z. LANGER et D. GRAHAM intitulée "Inhibitors of serotonin uptake" tirée de l'ouvrage "SEROTONIN from cell biology to pharmacology and therapeutics" (P.M. VANHOUTTE et al. (eds.) 1993 Klurver Academic Publisher. Pays Bas).

L'intérêt des composés de la présente invention est d'autant plus grand qu'ils agissent puissamment et simultanément au niveau de ces différents sites d'action ce qui leur confère un grand intérêt en thérapeutique.

La présente invention concerne plus particulièrement les composés de formule (I) :

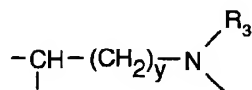


dans laquelle

- R₁ est choisi parmi :
 - hydrogène,
 - alkyle,
 - alcényle,
 - cycloalkyle,
 - cycloalkylalkyle dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
 - hydroxy,
 - alkoxy,
 - phényle éventuellement substitué,
 - phénylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
 - phénoxy éventuellement substitué, et

- phénylalkoxy éventuellement substitué dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,

ou bien R₁ forme avec R₂ et la chaîne

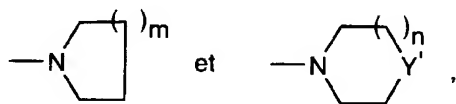


qui les porte un système cyclique azoté comportant de 5 à 8 sommets,

- R₂ et R₃ sont choisis chacun indépendamment l'un de l'autre parmi :

- hydrogène,
- alkyle,
- alcényle,
- cycloalkyle,
- indanyle éventuellement substitué,
- cycloalkylalkyle dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
- phényle éventuellement substitué, et
- phénylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,

ou bien R₂ et R₃ forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi :



avec :

m nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,

n nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, ou 2,

Y' étant choisi parmi l'oxygène, le soufre et le groupement

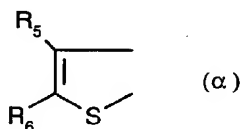


R₄ étant choisi parmi :

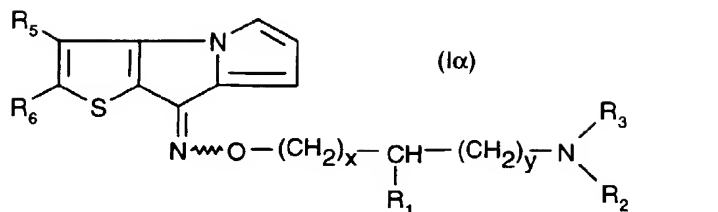
- hydrogène,
 - alkyle, et
 - $\text{---}(\text{CH}_2)_\sigma\text{---}$ phényle éventuellement substitué, avec σ nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,
- x et y représentent des nombres entiers identiques ou différents pouvant prendre chacun indépendamment l'un de l'autre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,

- A représente :

- * soit un groupement de formule (α) :



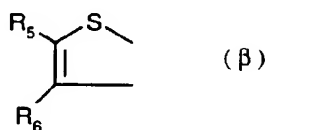
et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole de formule générale (I_α) :



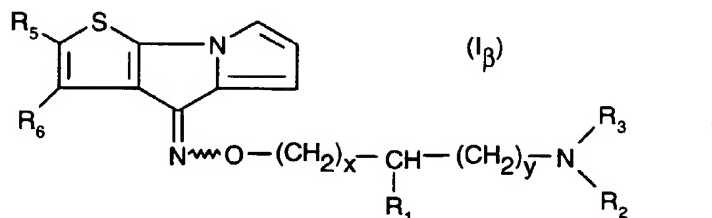
10 dans laquelle R₁, R₂, R₃, x, et y sont tels que définis précédemment et R₅ et R₆, identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement choisi parmi :

- 15
- hydrogène,
 - alkyle,
 - hydroxy,
 - alkoxy,
 - halogène,
 - trifluorométhyle,
 - alkoxy-carbonyle,
 - 20 - -(CH₂)_p- phényle éventuellement substitué avec p nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4, et
 - -O-(CH₂)_{p'}-phényle éventuellement substitué avec p' nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,

25 * soit un groupement de formule (β) :

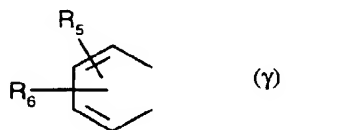


30 et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole de formule générale (I_β) :

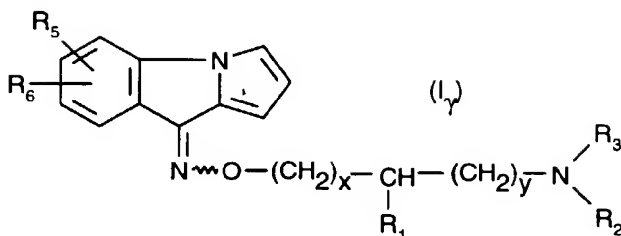


45 dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, x et y sont tels que définis précédemment,

* soit un groupement de formule (γ) :



et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un pyrrolo[1,2-a]indole de formule générale (I_γ) :



10 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , x et y sont tels que définis précédemment,

- 15
- leurs isomères cis ou trans au niveau de l'éther d'oxime,
 - leur énantiomères ou diastéréoisomères, et
 - leurs hydrates et/ou sels d'addition à un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables,

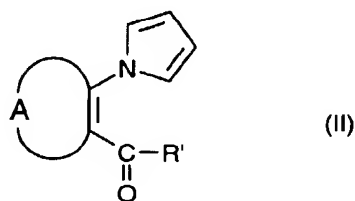
étant entendu que, sauf précision contraire :

- 20
- les termes "alkyle" et "alkoxy" représentent des groupements linéaires ou ramifiés possédant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - le terme "alcényle" représente un groupement carboné insaturé linéaire ou ramifié possédant de 2 à 6 atomes de carbone,
 - le terme "cycloalkyle" représente un système carboné cyclique comportant de 3 à 8 sommets,
 - les expressions "indanyle éventuellement substitué", "phényle éventuellement substitué", "phénoxy éventuellement substitué", "phénylalkyle éventuellement substitué", " $-(CH_2)_6$ -phényle éventuellement substitué", " $-(CH_2)_6$ -phényle éventuellement substitué", " $-O-(CH_2)_6$ -phényle éventuellement substitué" et "phénylalkoxy éventuellement substitué" signifient que le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, halogène, trifluorométhyle, nitrile et nitro.
- 25

30 Parmi les acides que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemple et de façon non limitative, les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, succinique, fumarique, oxalique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, camphorique, et citrique.

35 Parmi les bases que l'on peut utiliser pour former un sel d'addition pharmaceutiquement acceptable avec les composés de l'invention, on peut citer, à titre d'exemple et de façon non limitative, les hydroxydes de sodium, de potassium, de calcium, ou d'aluminium, les carbonates de métaux alcalins ou alcalinoterreux, et les bases organiques comme la triéthylamine, la benzylamine, la diéthanolamine, la tert-butylamine, la dicyclohexylamine, et l'arginine.

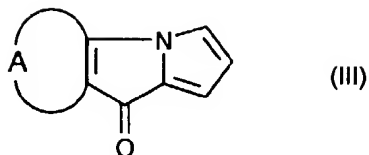
40 La présente invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule générale (I), caractérisé en ce que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou en absence d'un solvant, comme la N,N-diméthyl formamide (DMF), un composé de formule (II) :



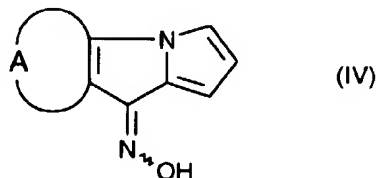
50 dans laquelle A est tel que défini dans la formule (I) et R' représente un radical hydroxy, alkoxy ou



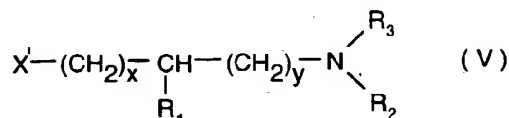
avec R'' et R''' différents de H, pouvant être des alkyles ou former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte une amine cyclique choisie parmi pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, de manière à obtenir après cyclisation une cétone tricyclique de formule (III) :



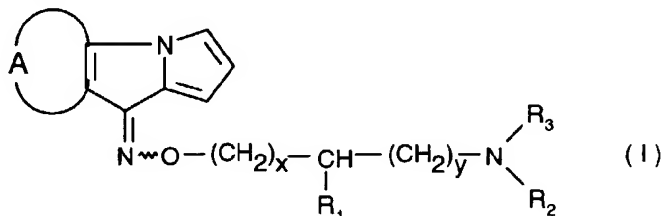
10 dans laquelle A est tel que défini précédemment, que l'on fait ensuite réagir avec de l'hydroxylamine de manière à obtenir l'oxime de formule (IV) :



20 dans laquelle A est tel que défini précédemment et que l'on peut, si nécessaire et si on le désire, séparer en ses isomères E et Z, avant de le faire réagir avec un composé de formule (V) :

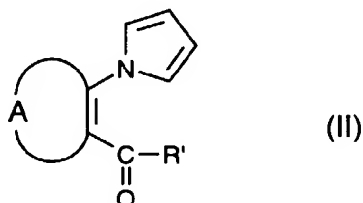


30 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , x et y sont tels que définis dans la formule (I) et X' représente un groupement partant pouvant être un halogène ou un tosylate, de manière à accéder au composé de formule (I) :



40 dans laquelle A, R_1 , R_2 , R_3 , x et y sont tels que définis précédemment et que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères, et/ou salifier avec un acide ou avec une base pharmaceutiquement acceptables.

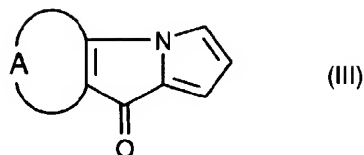
45 La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou en absence d'un solvant, comme la DMF, un composé de formule (II) :



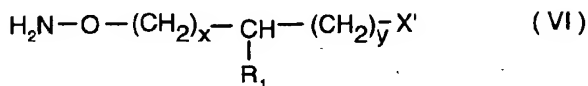
55 dans laquelle A est tel que défini dans la formule (I) et R' représente un radical hydroxy, alkoxy ou



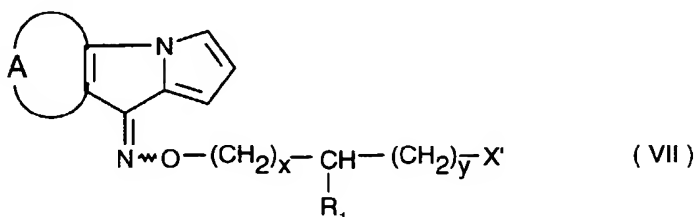
avec R'' et R''' différents de H pouvant être des alkyles ou former ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte une amine cyclique choisie parmi pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, de manière à obtenir après cyclisation une cétone tricyclique de formule (III) :



dans laquelle A est tel que défini précédemment que l'on fait ensuite réagir avec une amine de formule (VI) :

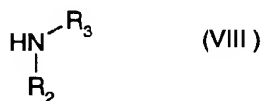


dans laquelle R_1 , x et y sont tels que définis dans la formule (I) et X' représente un groupement partant comme un halogène ou un tosylate, de manière à obtenir un composé de formule (VII) :

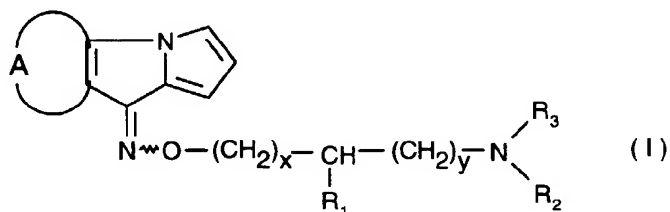


dans laquelle A, R_1 , X' , x et y sont tels que définis précédemment que l'on peut :

a) soit faire réagir avec une amine de formule (VIII) :

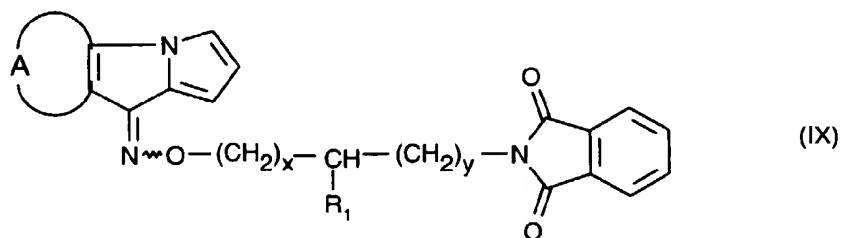


dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis dans la formule (I) de manière à accéder au composé de formule (I) :

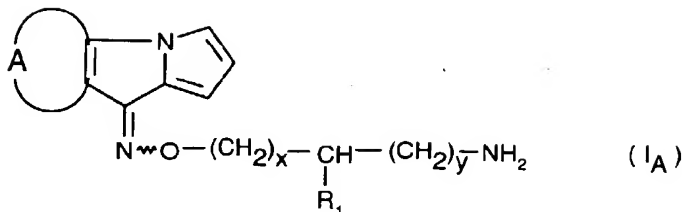


dans laquelle A, R_1 , R_2 , R_3 , x et y sont tels que définis précédemment et que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères et/ou salifier avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

b) soit faire réagir avec du phthalimide de potassium de manière à obtenir le phthalimide de formule (IX) :



dans laquelle A, R_1 , x et y sont tels que définis précédemment, que l'on hydrolyse ensuite en présence d'hydrazine pour accéder au composé de formule (I_A) :

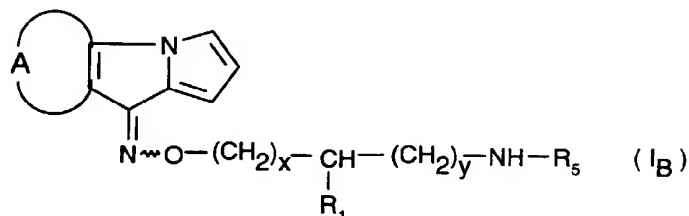


10 dans laquelle A, R₁, x et y sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels R₂=R₃=H, que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères, et/ou salifier avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable,

composé de formule (I_A) que l'on peut si on le désire alkyler avec un composé de formule (X) :

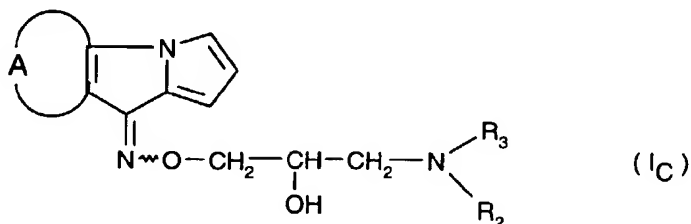


dans laquelle X' est tel que défini précédemment et R₅ possède la même signification que R₂ avec la réserve que R₅ ne peut représenter ni un hydrogène ni un phényle éventuellement substitué, de manière à accéder au composé de formule (I_B) :

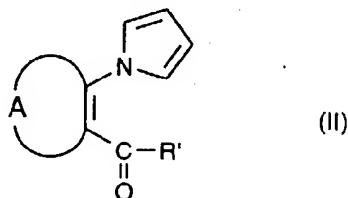


25 dans laquelle A, R₁, R₅, x et y sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères et/ou salifier avec un acide ou avec une base pharmaceutiquement acceptables.

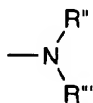
30 La présente invention concerne également un procédé de préparation des composés de formule (I_C) :



40 cas particulier des composés de formule générale (I) pour lesquels A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la formule (I) avec x=y=1 et R₁ représentant un groupement hydroxy, caractérisé en ce que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou en absence d'un solvant comme la DMF un composé de formule (II) :

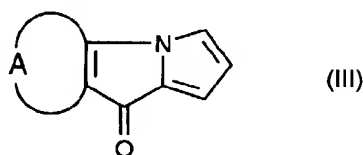


50 dans laquelle A est tel que défini précédemment et R' représente un radical hydroxy, alkoxy ou

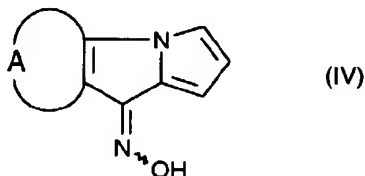


avec R'' et R''' différents de H pouvant être des alkyles ou former ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique choisie parmi pyrrolidine, pipéridine ou morpholine,

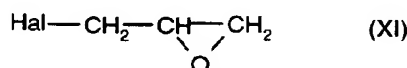
de manière à obtenir après cyclisation une cétone tricyclique de formule générale (III) :



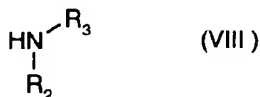
dans laquelle A est tel que défini précédemment, que l'on fait ensuite réagir avec de l'hydroxylamine de manière à obtenir l'oxime de formule générale (IV) :



dans laquelle A est tel que défini précédemment et que l'on peut, si nécessaire et si on le désire, séparer en ses isomères E et Z avant de le faire réagir, après métallation par un hydruure métallique comme l'hydruure de sodium avec une épihalohydrine de formule générale (XI) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir après réaction du composé intermédiaire ainsi formé avec une amine de formule générale (VIII) :



dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment, un composé de formule (I_C) tel que défini précédemment, que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères, et/ou transformer avec un acide ou avec une base en sels pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule générale (I), (I_A), (I_B), (I_C) ainsi que les intermédiaires de synthèses utilisés dans les procédés précédemment décrits peuvent si nécessaire être purifiés suivant une ou plusieurs méthodes de purification choisies parmi la cristallisation, la chromatographie sur colonne de silice, la HPLC sur phase chirale ou non, l'extraction, la filtration et le passage sur charbon et/ou résine.

Les matières premières utilisées dans les procédés précédemment décrits sont, soit commerciales, soit aisément accessibles à l'homme de métier selon des procédés décrits dans la littérature ou explicités dans les préparations décrites ci-après.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques très intéressantes.

La demanderesse a découvert que les composés de l'invention possèdent, et de manière très sélective, une très forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques $5HT_3$ et/ou $5HT_{2C}$ ainsi que pour les sites de recapture de la sérotonine.

Outre cette très haute affinité clairement établie *in vitro* par des études de liaison aux récepteurs (détermination de l'affinité), l'activité des composés de la présente invention a été également établie *in vivo* dans des modèles animaux comportementaux (exemple B et C de la présente demande).

Les composés de l'invention sont donc susceptibles d'être utilisés dans la prévention et le traitement de l'anxiété, de la dépression, du stress, des psychoses, des troubles obsessionnels compulsifs de la schizophrénie, des troubles du système nerveux central, de la migraine, des troubles de la mémoire, des troubles du comportement et de la prise alimentaire, de l'alcoolisme, de la douleur, ainsi que dans la prévention et le traitement du vomissement et des désordres de la vidange gastrique.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des composés de formule (I) sous forme pure ou sous forme d'un mélange d'isomères ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Parmi les compositions selon l'invention, on pourra citer, à titre d'exemples et de façon non limitative, celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, oculaire, per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, ou respiratoire, et notamment les préparations injectables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, les comprimés,

les comprimés sublinguaux, les gélules, les capsules, les tablettes, les glossettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, et les gels.

Les préparations ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir selon les affections traitées, le poids, l'âge, et le sexe du malade de 0,01 à 100 mg de principe actif en prises de une à trois fois par jour, de préférence de 0,01 à 5 mg de principe actif, particulièrement de 0,1 à 5 mg, par exemple 1 mg.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Préparation 1 : 3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-carboxylate de méthyle

Ajouter à température ambiante par petites portions 20 g (0,127 moles) de 3-aminothiophén-2-carboxylate de méthyle à une solution de 16,80 g (0,127 moles) de 2,5-diméthoxy tétrahydrofurane dans 100 ml d'acide acétique. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante puis 90 minutes à 90°C l'acide acétique est éliminé sous pression réduite et le résidu repris par 100 ml de soude 2N et extrait à l'éther éthylique.

Après lavage à l'eau et décoloration sur charbon animal, la phase étherée est mise à sec pour fournir le composé du titre

Rendement : 68 %

Point de fusion : 60°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1700 (CO)

Préparation 2 : acide 3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-carboxylique

Une solution de 20 g (0,096 moles) de 3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-carboxylate de méthyle dans un mélange de 150 ml de méthanol et 100 ml d'une solution aqueuse de soude 6N est chauffée au reflux sous agitation pendant 3 heures. Le méthanol est éliminé sous pression réduite et le milieu réactionnel dilué avec 100 ml d'eau acidifiée et extrait par 500 ml d'éther. La phase étherée est décantée, séchée puis concentrée sous vide, et le composé du titre recristallisé dans l'éther éthylique.

Rendement : 74 %

Point de fusion : 170°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1675 (CO), 2980 et 2520 (OH)

Préparation 3 : 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-carboxylate de méthyle.

43,8 g (0,292 moles) de chlorhydrate de 4-chloropyridine et 38,59 g (0,292 mole) de 2,5-diméthoxy tétrahydrofurane sont agités 10 minutes à température ordinaire dans 600 ml de dioxane. 50 g (0,292 mole) de 4-méthyl-3-aminothiophén-2-carboxylate de méthyle sont ajoutés et la suspension est portée au reflux 3 heures. Le dioxane est éliminé sous pression réduite, le résidu est repris par 1 litre d'eau puis extrait par 1 litre d'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal et concentrée sous pression réduite, pour donner le composé du titre.

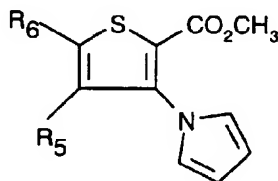
Rendement : 91 %

Point de fusion : 76°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1715 (CO)

Préparations 4 à 8 :

En procédant de la même façon que pour les préparations 1 et 3 mais en utilisant les thiophène-carboxylates de méthyle convenablement substitués, on obtient les composés correspondant aux préparations 4 à 8.



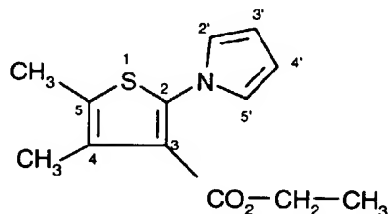
Préparation	R6	R5	ν cm ⁻¹ (KBr)	Point de fusion	Rendement	Solvant de recristallisation
4		H	1710 (CO)	104°C	76 %	Ether éthylique
5		H	1700 (CO)	91 °C	82 %	Ether éthylique
6	H		1720 (CO)	178°C	85 %	Ethanol
7	H		1720 (CO)	140°C	70 %	Ethanol
8	H		1710 (CO)	173 °C	92 %	Acétonitrile

Préparation 9 : 4,5-diméthyl-2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-carboxylate d'éthyle

En procédant comme pour la préparation 1, on obtient le composé du titre sous forme d'huile.

Rendement : 91 %

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1720 (C=O)



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 1,47 triplet (3H, CH₂CH₃) ; 2,57 singulet (3H, CH₃₍₄₎) ; 2,67 singulet (3H, CH₃₍₅₎) ; 4,47 quadruplet (2H, CH₂) ; 6,50 doublet de doublet (2H, H₃, H₄) ; 7,20 doublet de doublet (2H, H₂, H₅).

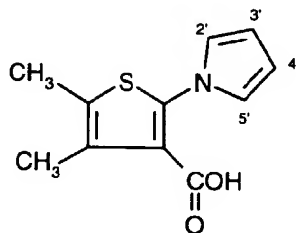
Préparation 10 : acide 4,5-diméthyl-2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-carboxylique

En procédant comme pour la préparation 2, on obtient le composé du titre.

Rendement : 84 %

Point de fusion : 156°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 2530 (OH), 1670 (C=O)



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,28 singulet (3H, CH₃₍₄₎) ; 2,50 singulet (3H, CH₃₍₅₎) ; 6,13 doublet de doublet (2H, H₃, H₅) ; 6,84 doublet de doublet (2H, H₂, H₅).

Préparation 11 : N-[3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-ylcarbonyl]pyrrolidine

Porter au reflux pendant 7 heures une suspension de 10 g (0,048 mole) de 3-(pyrrol-1-yl) thiophén-2-carboxylate de méthyle dans 40 ml de pyrrolidine. La solution est versée dans 800 ml d'eau froide sous agitation et le précipité formé, essoré, lavé à l'eau froide, puis recristallisé dans l'éther éthylique.

Rendement : 88 %

Point de fusion : 110°C (éther éthylique)

Infra rouge : ν cm^{-1} (KBr) : 1600 (C=O)

Préparation 12 : N-[3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-ylcarbonyl]morpholine

En procédant de la même façon que pour la préparation 11, mais en utilisant la morpholine à la place de la pyrrolidine, on obtient le composé du titre sous forme de cristaux blancs.

Rendement : 84 %

Point de fusion : 100°C (éther éthylique)

Infra rouge : ν cm^{-1} (KBr) : 1615 (C=O)

Préparation 13 : N-[3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-ylcarbonyl]pipéridine

En procédant de la même façon que pour la préparation 11, mais en utilisant la pipéridine à la place de la pyrrolidine, on obtient le composé du titre sous forme de cristaux jaunes.

Rendement : 80 %

Point de fusion : 126°C (éther éthylique)

Infra rouge : ν cm^{-1} (KBr) : 1625 (C=O)

Préparation 14 : N-[3-(pyrrol-1-yl)-4-méthylthiophén-2-ylcarbonyl]pyrrolidine.

En procédant de la même façon que pour la préparation 11 mais en utilisant le 4-méthyl-3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-carboxylate de méthyle, on obtient le composé du titre sous forme de cristaux blancs.

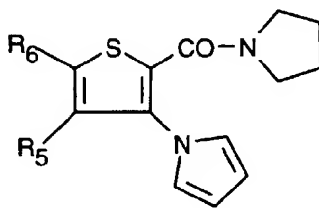
Rendement : 83 %

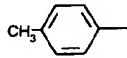
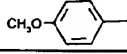
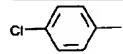
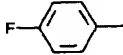
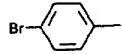
Point de fusion : 178°C

Infra rouge : ν cm^{-1} (KBr) : 1610 (C=O)

Préparation 15 à 19 :

En procédant de la même façon que pour la préparation 11 mais en remplaçant le 3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-carboxylate de méthyle par les esters correspondant aux préparations 4 à 8, on obtient les composés correspondants aux préparations 15 à 19.



Préparation	R ₆	R ₅	ν cm^{-1} (KBr)	Point de fusion	Rendement	Solvant de recristallisation
15		H	1625 (CO)	139°C	80 %	Ether éthylique
16		H	1620 (CO)	154 °C	60 %	Acétonitrile
17	H		1620 (CO)	200°C	60 %	Acétonitrile
18	H		1620 (CO)	144°C	70 %	Ethanol
19	H		1610 (CO)	209 °C	58 %	Acétonitrile

Préparation 20 : N-[4,5-diméthyl-2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-ylcarbonyl]pyrrolidine

Stade A : Chlorure de 4,5-diméthyl-2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-carbonyle.

4,45 g (20,1 mmol) d'acide 4,5-diméthyl-2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-carboxylique (préparation 10) sont dissous dans 150 ml de benzène à 10°C puis 5,85 g (28,1 mmol) de pentachlorure de phosphore sont ajoutés doucement. Après une heure d'agitation à 10°C puis 2 heures à température ambiante le milieu réactionnel est filtré et le benzène éliminé sous pression réduite.

Le résidu est repris par 500 ml de n-hexane puis filtré et le n-hexane éliminé sous pression réduite. Le chlorure d'acide obtenu est engagé directement dans le stade B.

Stade B : N-[4,5-diméthyl-2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-yl-carbonyl]pyrrolidine

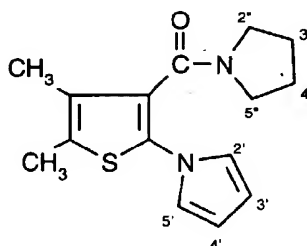
Le chlorure d'acide obtenu au stade A est dissous dans 25 ml de benzène à 0°C puis 2,92 ml de triéthylamine et 13,5 ml de pyrrolidine sont additionnés successivement goutte à goutte. Le milieu réactionnel est agité une heure puis diluée avec 50 ml d'eau, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 10 N et extrait avec 300 ml d'éther éthylique.

La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal et concentré sous pression réduite pour donner le composé du titre.

Rendement : 74%

Point de fusion : 100°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1615 (C=O)



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 1,70 multiplet (4H, H_{3''}, H_{4''}) ; 2,00 singulet (3H, CH₃₍₄₎) ; 2,33 singulet (3H, CH₃₍₅₎) ; 3,33 multiplet (4H, H_{2'}, H_{3'}) ; 6,20 triplet (2H, H_{3'}, H_{4'}) ; 6,87 triplet (2H, H_{2'}, H_{5'}).

Préparation 21 : N-[2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-ylcarbonyl]pyrrolidine

Ajouter goutte à goutte 50 ml de pyrrolidine à une solution d'azoture de 2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-yl carbonyl (Heterocycles, (1983), 20, 477) dans 500 ml de dichlorométhane à température ambiante. Le milieu réactionnel est agité 12 heures à température ambiante puis lavé par trois fois 150 ml d'acide chlorhydrique 1N puis 150 ml d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur chlorure de calcium puis mise à sec pour fournir le composé du titre sous forme d'huile.

Rendement : 73 %

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1610 (C=O)

RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 1,66 multiplet (4H) ; 2,80 multiplet (2H) ; 3,30 multiplet (2H) ; 6,20 multiplet (2H, H_{3'}, H_{4'}) ; 6,90 multiplet (2H, H_{2'}, H_{5'}) ; 7,03 doublet (1H, H_{4'}) ; 7,31 doublet (1H, H_{5'})

Préparation 22 : acide 5-chloro 2-(pyrrol-1-yl)benzoïque

18,6 ml (0,143 mol) de 2,5-diméthoxy tétrahydrofurane sont agités 10 minutes avec 21,5 g (0,143 mol) de chlorhydrate de 4-chloropyridine dans 600 ml de 1,4-dioxane, 24,6 g (0,143 mol) d'acide 2-amino-4-chlorobenzoïque sont ajoutés et le mélange est porté au reflux 4 heures. Après élimination du dioxane sous pression réduite, le résidu est repris par 1 l d'eau et extrait par 800 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau puis extraite avec 500 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 10 N puis extraite avec 800 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal et concentrée sous pression réduite pour fournir le composé du titre sous forme d'une poudre grise.

Rendement : 95%

Point de fusion : 178 °C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 3000 (COOH), 1680 (C=O)

Préparation 23 : N-[5-chloro-2-(pyrrol-1-yl)benzoyl]pyrrolidineStade A: Chlorure de 5-chloro-2-(pyrrol-1-yl)benzoyle

10 g (45,1 mmol) d'acide 5-chloro-2-pyrrol-1-ylbenzoïque sont dissous dans 300 ml de benzène à 10°C puis 13,15 g (63,1 mmol ; 1,4 éq.) de pentachlorure de phosphore sont ajoutés doucement. Après 1 heure d'agitation à 10°C puis 2 heures à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré et le benzène éliminé sous pression réduite. Le résidu est repris par 500 ml de n-hexane puis filtré et le n-hexane éliminé sous pression réduite. On obtient le chlorure d'acide sous forme d'une huile rouge engagée directement dans le stade B.

Infra rouge : ν cm⁻¹ : 3100 (CH), 1755 (C=O)

Stade B : N-[5-chloro-2-(pyrrol-1-yl)benzoyl]pyrrolidine

Le chlorure d'acide obtenu au stade A est dissous dans 50 ml de benzène à 0°C et 6,5 ml de triéthylamine puis 30 ml de pyrrolidine sont additionnés goutte à goutte.

Le milieu réactionnel est agité 1 heure puis dilué avec 100 ml d'eau, acidifié à pH=4 avec de l'acide chlorhydrique 10 N, et extrait avec 300 ml d'éther éthylique.

La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal et concentrée sous pression réduite pour donner le composé du titre sous forme d'huile.

Rendement : 79 %

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3100 (=C-H), 1620 (C=O)

Préparation 24 : acide 5-méthyl-2-(pyrrol-1-yl)benzoïque.

En procédant de la même façon que pour la préparation 22, mais en utilisant les réactifs appropriés, on obtient le composé du titre

Rendement : 77 %

Point de fusion : 124°C

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3430 (OH), 1675 (C=O)

Préparation 25 : N-[5-méthyl-2-(pyrrol-1-yl)benzoyl]pyrrolidine.

En procédant de la même façon que pour la préparation 23, stades A et B mais en partant de l'acide 5-méthyl-2-(pyrrol-1-yl)benzoïque on obtient le composé du titre.

Rendement : 42% sur deux étapes

Point de fusion : 69°C

Infra rouge : ν cm⁻¹ : 2930-2880 (=C-H), 1630(C=O)

Préparation 26 : acide 2-(pyrrol-1-yl)benzoïque**- Méthode A :**

En procédant de la même façon que pour les préparations 22 et 24 mais en utilisant les réactifs appropriés, on obtient le composé du titre.

Rendement : 91,8 %

Point de fusion : 98°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 3460 (OH), 1680 (C=O)

- Méthode B :Stade A : 2-(pyrrol-1-yl)benzoate de méthyle

17,14 mol de 2,5-diméthoxytétrahydrofurane, 19,84 g de chlorhydrate de 4-chloropyridine dans 600 ml de 1,4-dioxane sont agités 10 minutes à 25°C, puis 17,12 mol d'anthranilate de méthyle sont ajoutés et la suspension chauffée au reflux pendant 3 heures.

Après élimination du dioxane sous pression réduite, le résidu est repris dans 1 litre d'eau et extrait à l'éther éthylique.

La phase étherée est lavée à l'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée sur charbon animal puis concentrée sous pression réduite pour donner le produit du titre sous forme d'huile.

Rendement : 92,7 %

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 2940 (=C-H), 1710(CO₂CH₃)

Stade B : acide 2-(pyrrol-1-yl)benzoïque

24 g de l'ester obtenu au stade précédant sont dissous dans un mélange de 75 ml de méthanol et 75 ml d'une solution aqueuse de soude à 30 %.

Après 5 heures de chauffage au reflux, le méthanol est éliminé sous pression réduite et le résidu repris à l'eau, acidifié avec de l'acide chlorhydrique 10 N et le précipité isolé par filtration. Le précipité est repris dans de l'éther éthylique puis la phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée sur charbon animal puis concentré sous pression réduite pour fournir le composé du titre avec un rendement de 65%.

Rendement global : 60%

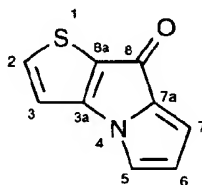
Préparation 27 : acide 4-chloro-2-(pyrrol-1-yl)benzoïque

En procédant de la même façon que pour les préparations 22 et 24 mais en utilisant les réactifs appropriés, on obtient le composé du titre.

Rendement: 88,2 %

Point de fusion : 139°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) 1670 (C=O)

Préparation 28 : 8H-thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrol-8-one

Une suspension de 0,04 moles de N-[3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-ylcarbonyl]pyrrolidine (préparation 11) dans 90 ml d'oxychlorure de phosphore est portée au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, le sel d'imminium formé est isolé par filtration, lavé à l'éther de pétrole puis à l'éther éthylique, séché puis dissous dans l'eau. La phase aqueuse est alcalinisée avec de la soude 2N goutte à goutte puis après 1 heure d'agitation le précipité formé est isolé par filtration, lavé à l'eau, séché puis recristallisé dans l'éther éthylique.

Rendement : 77 %

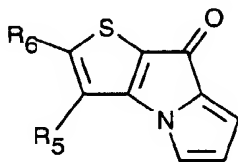
Point de fusion : 112°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1670 (C=O)

Ce composé peut également être obtenu en partant des N-[3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-ylcarbonyl] morpholine (préparation 12) et N-[3-(pyrrol-1-yl)thiophén-2-ylcarbonyl]pipéridine (préparation 13).

Préparations 29 à 34

En procédant de la même façon que pour la préparation 28, mais en remplaçant la N-[3-(pyrrol-1-yl) thiophén-2-ylcarbonyl]pyrrolidine par l'amide appropriée, on obtient les composés correspondants aux préparations 29 à 34.



Préparation	R6	R5	$\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$	Point de fusion	Rendement	Solvant de recristallisation
29	H	CH ₃	1660 (CO)	134°C	72%	éther éthylique
30		H	1650 (CO)	196°C	60 %	acétonitrile
31		H	1660 (CO)	132°C	70 %	éther éthylique
32	H		1675 (CO)	186°C	78 %	acétonitrile
33	H		1670 (CO)	148°C	60 %	éthanol
34	H		1670 (CO)	164°C	62 %	éthanol

Préparation 35 : 8-hydroxy-iminothiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

Chauffer à reflux pendant 90 minutes une solution de 0,011 mol de 8H-thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a] pyrrol-8-one (préparation 28) et 0,0132 mol de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 50 ml de pyridine. Après refroidissement et élimination de la pyridine sous pression réduite, le résidu est repris par 150 ml d'eau et extrait à l'éther éthylique. La solution étherée est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite pour fournir le composé du titre sous forme d'un mélange 70% de forme Z, 30% de forme E.

Rendement : 82,8%

Point de fusion : 172°C

Infra rouge : $\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 3360 (OH)

Préparation 36 : 3-méthyl-8-hydroxy-iminothiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

En procédant comme pour la préparation 35 on obtient le composé du titre sous forme d'un mélange 70% de forme Z, 30% de forme E.

Rendement : 92%

Point de fusion : 198°C (mélange 70%Z, 30%E)

Infra rouge : $\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 1635 (C=N)

Le 3-méthyl-8-hydroxy-iminothiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole peut être obtenu sous forme d'isomère Z pur par recristallisation du mélange d'isomère Z et E dans l'acétonitrile.

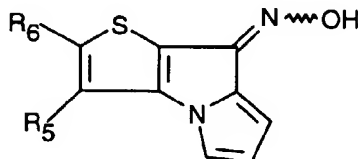
Rendement : 33%


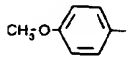
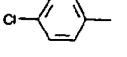
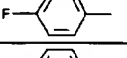

Point de fusion : 204°C (isomère Z pur)

RMN¹H (DMSO-d₆) : $\delta(\text{ppm})$: 2,03 singulet (3H, CH₃) ; 5,86 doublet de doublet (1H, H₆) ; 6,16 doublet (1H, H₇) ; 6,96 doublet (1H, H₅) ; 7,16 singulet (1H, H₂) ; 11,49 singulet (1H, =N-OH)

Préparation 37 à 41 :

En procédant comme pour la préparation 35, mais en partant des composés des préparations 30 à 34, on obtient les composés des préparations 37 à 41.



Préparation	R6	R5	Point de fusion	Rendement	Solvant de recristallisation	Isomérisation
37		H	210°C	82%	Acétonitrile	100 % Z
38		H	188°C	76 %	Acétonitrile	80 % Z 20 % E
39	H		210 °C	80 %	Acétonitrile	70 % Z 30 % E
40	H		228°C	72 %	Acétonitrile	100 % Z
41	H		226°C	70 %	Acétonitrile	100 % Z

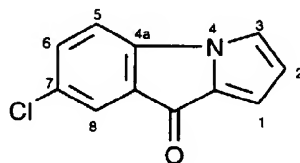
Préparation 42 : 7-chloropyrrolo[1,2-a]indol-9-one

Une solution de 8,5 g (30,9 mmol) de N-[5-chloro-2-(pyrrol-1-yl)benzoyl]pyrrolidine (préparation 23) dans 70 ml d'oxychlorure de phosphore est chauffée à 100°C pendant 35 minutes. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration, lavé avec de l'éther de pétrole pour éliminer l'excès d'oxychlorure de phosphore, puis redissous dans 30 ml d'eau. La solution aqueuse est alcalinisée avec de la soude à 10% goutte à goutte et le précipité formé filtré et extrait par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal et concentrée sous pression réduite pour fournir 1,76 g du produit du titre.

Rendement : 27 %

Point de fusion : 92°C

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3090 (CH), 1675 (C=O)



RMN ¹H : δ (ppm) : (DMSO d₆) : 6,33 doublet de doublet (1H, H₂) ; 6,80 doublet de doublet (1H, H₁) ; 7,53-7,47-7,40 multiplet (4H, H₃, H₅, H₆, H₈)

Préparation 43 : 7-méthylpyrrolo[1,2-a]indol-9-one.

Ajouter à 0°C 1,36 ml (14,9 mmol) d'oxychlorure de phosphore à 1,14 ml (14,9 mmol) de diméthylformamide puis additionner une solution de 3 g (14,9 mmol) d'acide 5-méthyl-2-pyrrol-1-yl benzoïque (préparation 25) dans 30 ml de diméthylformamide.

Après une nuit d'agitation à température ambiante, hydrolyser le milieu réactionnel en le versant sur 50 ml d'eau, extraire avec 200 ml d'éther éthylique et laver la phase étherée successivement avec de l'eau, une solution aqueuse saturée en bicarbonate puis avec de l'eau.

Après séchage sur sulfate de magnésium et décoloration sur charbon animal, la phase étherée est mise à sec pour fournir le composé du titre.

Rendement : 35%

Point de fusion : 85°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1670 (C=O)

Préparations 44 et 45

En procédant de la même façon que pour la préparation 43 on obtient :

Préparation 44 : pyrrolo[1,2-a]indol-9-one

Rendement : 50%

Point de fusion : 126°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1670 (C=O)**Préparation 45 : 6-chloropyrrolo[1,2-a]indol-9-one**

Rendement : 35 %

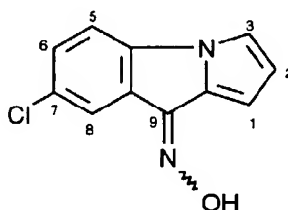
Point de fusion : 181°C

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1670 (C=O)**Préparation 46 : 7-chloro-9-hydroxy-iminopyrrolo[1,2-a]indole**

Ajouter 3,9 g (56,1 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine à une solution de 4,6 g (22,6 mmol) de 7-chloropyrrolo [1,2-a]indol-9-one dans 80 ml de pyridine puis chauffer le milieu réactionnel au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, la pyridine est éliminée sous pression réduite et le résidu repris dans l'eau et extrait par 300 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée avec 100 ml d'acide chlorhydrique 0,5 N, puis avec de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal puis concentré sous pression réduite pour fournir 4,18 g du produit du titre.

Rendement : 84,6 %

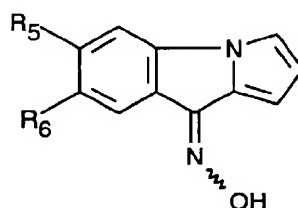
Point de fusion : 211°C

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3180, 3060, 2880, 1490

RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 6,40 doublet de doublet (1H, H₂) ; 6,70 doublet de doublet (1H, H₁) ; 7,65-7,55 multiplet (4H, H₃, C₆H₃) ; 12,27 singulet (1H, OH)

Préparations 47 à 49

En procédant comme pour la préparation 46 mais en partant des composés des préparations 43, 44 et 45, on obtient les composés des préparations 47, 48 et 49.



Préparation	R5	R6	Point de fusion	Rendement	RMN ¹ H δ (ppm) (DMSO d ₆)
47	H	CH ₃	187°C	77%	2,35 (s, 3H) ; 6,33 (dd, 1H) ; 6,65 (dd, 1H) ; 7,43-7,25 (m, 4H) ; 11,43 (s, OH)
48	H	H	186°C	80%	6,35 (dd, 1H) ; 6,65 (dd, 1H) ; 7,50-7,23-7,13 (m, 5H) ; 11,97 (m, 1H)
49	Cl	H	195°C	84%	6,38 (dd, 1H) ; 6,67 (dd, 1H) ; 7,17 (dd, 1H) ; 7,57 (m, 2H) ; 7,77 (d, 1H) ; 12,10 (s, 1H)

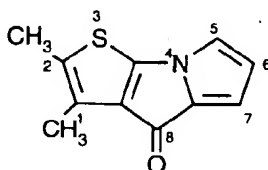
Préparation 50 : 1,2-diméthyl-8*H*-thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrol-8-one

Une solution de 7,6 g de N-[4,5-diméthyl-2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-ylcarbonyl]pyrrolidine (préparation 20) dans 50 cm³ d'oxychlorure de phosphore est chauffée à 100 °C pendant 35 minutes. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration, lavé avec de l'éther de pétrole pour éliminer l'excès d'oxychlorure de phosphore puis redissous dans 25 ml d'eau. La solution aqueuse est alcalinisée avec de la soude à 10% et le précipité formé filtré et extrait par 100 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal et concentrée sous pression réduite pour fournir 2,8 g du produit du titre.

Rendement : 49,7 %

Point de fusion : 95°C (décomposition)

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1670 (C=O)



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,03 singulet (3H, CH₃₍₁₎) ; 2,20 singulet (3H, CH₃₍₂₎) ; 6,05 doublet de doublet (1H, H₆) ; 6,93 doublet de doublet (1H, H₇) ; 7,20 doublet de doublet (1H, H₅)

Préparation 51 : 8*H*-thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrol-8-one

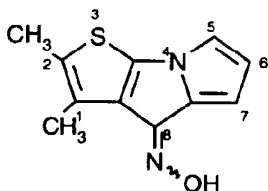
En procédant comme pour la préparation 50 mais en utilisant la N-[2-(pyrrol-1-yl)thiophén-3-yl carbonyl]pyrrolidine (préparation 21) on obtient le composé du titre.

Préparation 52 : 1,2-diméthyl-8-hydroxy-iminothiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

En procédant comme pour la préparation 46 mais en partant de la 1,2-diméthyl-8*H*-thiéno[3,2-d] pyrrolo[1,2-a] pyrrol-8-one (préparation 50) on obtient le composé du titre.

Rendement : 83 %

Point de fusion : décomposition à partir de 180°C



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,17 singulet (3H, CH₃₍₁₎) ; 2,30 singulet (3H, CH₃₍₂₎) ; 6,13 doublet de doublet (1H, H₆) ; 6,53 doublet de doublet (1H, H₇) ; 7,15 doublet de doublet (1H, H₅)

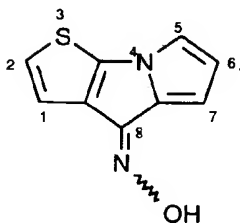
Préparation 53 : 8-hydroxy-iminothiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

En procédant comme pour la préparation 52 mais en partant de la 8*H*-thiéno[2,3-b]pyrrolo[2,1-e] pyrrole-8-one (préparation 51) on obtient le composé du titre

Rendement : 90 %

Point de fusion : 250°C isomère E
190°C isomère Z

Infra rouge : ν cm⁻¹(KBr) : 1635 (C=N)

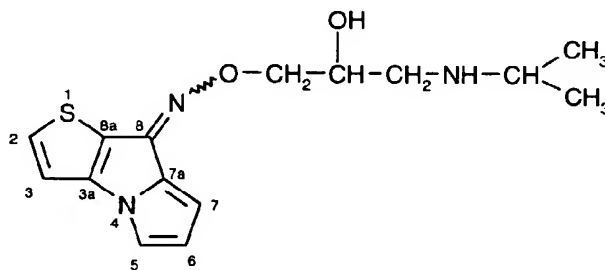


RMN ^1H : $\delta(\text{ppm})(\text{DMSO } d_6)$:

Isomère E : 6,15 (1H, H_6) ; 6,60 (1H, H_7) ; 7,03 (2H, H_1 , H_2) ; 7,27 (1H, H_5)

Isomère Z : 6,12 (1H, H_6) ; 6,37 (1H, H_7) ; 7,05 (1H, H_2) ; 7,21 (1H, H_1) ; 7,26 (1H, H_5)

EXEMPLE 1 : 8-[(3-isopropylamino-2-hydroxyprop-1-yloxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo [1,2-a]pyrrole



Stade A : 8-[(2,3-époxyprop-1-yl)oxyimino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[2,1-a]pyrrole (Z)

Ajouter 0,8 g d'hydru de sodium à une solution de 4 g (0,021 mole) de 8-hydroxyiminothiéno[2,3-d] pyrrolo [1,2-a]pyrrole dans 50 ml de toluène et 10 ml de diméthylformamide. Attendre 15 minutes puis ajouter 2,85 g (0,021 mole) d'épibromhydrine. Après 7 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans 200 ml d'eau, décanté, séché puis mis à sec sous pression réduite. Le solide obtenu est recristallisé dans le cyclohexane pour donner l'isomère Z.

Rendement : 35 %

Point de fusion : 100°C

Infra rouge : $\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: 1600 (C=N)

Stade B : 8-[3-isopropylamino-2-hydroxyprop-1-yloxy]imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

2 g de 8-[(2,3-époxyprop-1-yl)oxyimino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z) sont additionnés à 5 ml d'une solution aqueuse d'isopropylamine puis agités 10 heures à température ambiante. Après hydrolyse et extraction à l'éther éthylique, l'huile résiduelle obtenue est dissoute dans 30 ml d'isopropanol à 40°C. Après addition d'un équivalent d'acide oxalique, le précipité formé est essoré, lavé à l'éther et recristallisé dans un mélange isopropanol/propanol (60:40)

Rendement : 65% (oxalate)

Point de fusion : oxalate 196°C (mélange 50/50 Z/E)

Infra rouge : $\nu \text{ cm}^{-1}(\text{KBr})$: (oxalate) 3120-2600 (NH_2^+), 1700 (C=O)

EXEMPLE 2 : 8-[(3-cycloheptylamino-2-hydroxyprop-1-yloxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo [1,2-a]pyrrole

En procédant comme pour l'exemple 1 mais en remplaçant dans le stade B l'isopropylamine par la cycloheptylamine on obtient le composé du titre

Rendement : 51%

Point de fusion : base : 118°C : (mélange 50/50 Z/E)

oxalate : 186°C : (mélange 50/50 Z/E)

EXEMPLE 3 : 8-{{2-(N,N-diméthylamino)éthoxy}imino}-3-méthylthiéo[2,3-d]pyrrolo [1,2-a]pyrrole (Z)

A 6,99 g de carbonate de sodium dans 200 ml d'acétone anhydre sont ajoutés 1,32 g d'eau puis 3,91 g de chlorhydrate de 1-chloro-2-(N,N-diméthylamino)éthane et 5 g de 8-hydroxyimino-3-méthyl thiéo[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z) (préparation 36). Le milieu réactionnel est porté au reflux 40 heures puis l'acétone éliminée, le résidu repris par 100 ml d'eau puis extrait par 200 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, décantée puis séchée sur sulfate de magnésium puis mis à sec pour donner le produit du titre sous forme d'huile.

Rendement : 77%

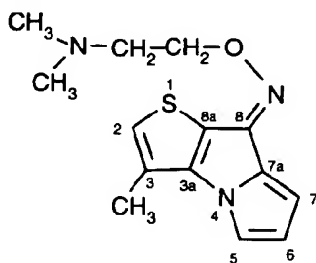
Préparation du sel d'oxalate

4,9 g de l'huile précédemment obtenue sont dissous dans 50 ml d'isopropanol à 40°C puis on additionne 1,68 g d'acide oxalique et l'on porte à reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement le précipité est isolé par filtration, lavé à l'éther éthylique puis séché pour donner le produit du titre sous forme d'oxalate.

Rendement : 68%

Point de fusion : 200°C

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3006, 2700, 2540, 2500, 1725, 1610.

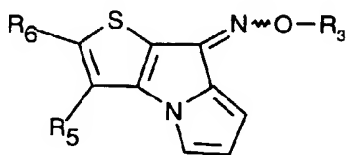


RMN ¹H: δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,36 singulet (3H, CH₃) ; 2,80 singulet (6H, 2xCH₃) ; 3,43 multiplet (2H, CH₂) ; 4,60 multiplet (2H, CH₂) ; 6,20 doublet dédoublé (1H, H₆) ; 6,53 doublet dédoublé (1H, H₇) ; 7,30 doublet dédoublé (1H, H₅) ; 7,56 singulet (1H, H₂) ; 10,40 singulet (1H, NHO)

En partant de 8-hydroxyiminothiéo[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole sous forme d'un mélange 70% Z/30% E on obtient le composé du titre sous forme d'un mélange d'isomères en proportions équivalentes aux proportions de départ.






EXEMPLES 4 à 38 :

En procédant de la même façon que pour l'exemple 3 mais en utilisant l'aminohalogénoalkyle et le 8-hydroxyiminothiéo[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole approprié, on obtient les composés des exemples suivants ;



Ex.	R ₆	R ₅	R ₃	Sel	Rendement	Isomère	Point de fusion	Infra rouge ν (cm ⁻¹)
4	H	H		oxalate	60 %	Z/E 80/20	168°C (acétonitrile)	1630 (C=N) ; 2480, 2680 (NH+)
5	H	H		oxalate	50 %	Z/E 90/10	142°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2500, 2600 (NH+)
6	H	H		fumarate	20 %	Z/E 60/40	130°C (isopropanol)	1620 (C=N) ; 2640 (NH+)
7	H	H		fumarate	40 %	Z/E 80/20	128°C (isopropanol)	1600 (C=N) ; 2620 (NH+)
8	H	H		fumarate	35 %	Z/E 90/10	110°C (Acétonitrile/Ether)	1620 (C=N) ; 2600 (NH+)
9	H	H		oxalate	60 %	Z/E 90/10	160°C (acétonitrile)	1630 (C=N) ; 2600 (NH+)
10	H	H		oxalate	40 %	Z/E 90/10	189°C (acétonitrile)	1620 (C=N) ; 2660 (NH+)
11	H	H		oxalate	35 %	Z/E 80/20	201°C (acétonitrile)	1610 (C=N) ; 2680 (NH+)
12	H	H		oxalate	55 %	Z/E 60/40	181°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2600 (NH+)
13	H	H		oxalate	50 %	Z/E 70/30	176°C (acétonitrile)	1630 (C=N) ; 2680 (NH+)
14	H	CH ₃		fumarate	70 %	Z	188°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2500, 2660 (NH+)
15	H	CH ₃		fumarate	60 %	Z/E 80/20	130°C (acétonitrile)	1610 (C=N) ; 2500, 2640 (NH+)
16	H	CH ₃		fumarate	60 %	Z	200°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2500, 2640 (NH+)
17	H	CH ₃		oxalate	52 %	Z	190°C (acétonitrile)	1610 (C=N) ; 2500, 2680 (NH+)

Ex.	R ₆	R ₅	R ₃	Sel	Rendement	Isomère	Point de fusion	Infra rouge ν (cm ⁻¹)
18	H	CH ₃		oxalate	50 %	Z/E 80/20	149°C (acétonitrile)	1620 (C=N) ; 2500, 2660 (NH+)
19	H	CH ₃		fumarate	39 %	Z	169°C (isopropanol)	1600 (C=N) ; 2500, 2600 (NH+)
20	H	CH ₃		fumarate	30 %	Z	190°C (acétonitrile)	1630 (C=N) ; 2500, 2600 (NH+)
21	H	CH ₃		oxalate	12 %	Z/E 60/40	123°C (isopropanol)	1620 (C=N) ; 2500, 2680 (NH+)
22	H	CH ₃		oxalate	58 %	Z	166°C	1610 (C=N) ; 2500, 2900 (NH+)
23	H	CH ₃		oxalate	65 %	Z	147°C	1610 (C=N) ; 2500, 2690 (NH+)
24		H		oxalate	45 %	Z/E 80/20	201°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2500, 2640 (NH+)
25		H		oxalate	40 %	Z/E 80/20	170°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2500, 2640 (NH+)
26		H		oxalate	55 %	Z/E 80/20	130°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2520, 2620 (NH+)
27		H		oxalate	35 %	Z/E 70/30	210°C (acétonitrile)	1630 (C=N) ; 2500, 2600 (NH+)
28		H		oxalate	50 %	Z/E 60/40	191°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2540, 2600 (NH+)
29		H		oxalate	15 %	Z	90°C (acétonitrile/éther)	1600 (C=N) ; 2500, 2600 (NH+)
30		H		oxalate	65 %	Z/E 60/40	180°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2500, 2640 (NH+)
31		H		oxalate	45 %	Z/E 60/40	198°C (acétonitrile)	1610 (C=N) ; 2540, 2700 (NH+)
32		H		oxalate	45 %	Z/E 50/50	189°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2500, 2640 (NH+)
33		H		oxalate	55 %	Z/E 50/50	199°C (acétonitrile)	1615 (C=N) ; 2500, 2620 (NH+)

Ex.	R ₆	R ₅	R ₃	Sel	Rendem.	Isomère	Point de fusion	Infra rouge ν (cm ⁻¹)
34		H	$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	oxalate	60 %	Z/E 60/40	212°C (acétonitrile)	1600 (C=N) ; 2540, 2700 (NH+)
35	H		$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	oxalate	40 %	Z/E 50/50	165°C (éthanol)	1630 (C=N) ; 2700, 2640 (NH+)
36	H		$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	oxalate	30 %	Z/E 50/50	180°C (acétonitrile)	1620 (C=N) ; 2700, 2500 (NH+)
37	H		$-(CH_2)_2-N(CH_3)_2$	oxalate	48 %	Z/E 50/50	170°C (acétonitrile)	1610 (C=N) ; 2700, 2500 (NH+)
38	H		$-(CH_2)_2-N(CH_2CH_2)_2$	oxalate	50 %	Z/E 60/40	280°C (acétonitrile/ isopropanol)	1620 (C=N) ; 2700, 2500 (NH+)

EXEMPLE 39 : 3-méthyl-8-[[3-(N,N-diméthylamino)-1-phénylprop-1-yloxy]imino]thiéno [2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

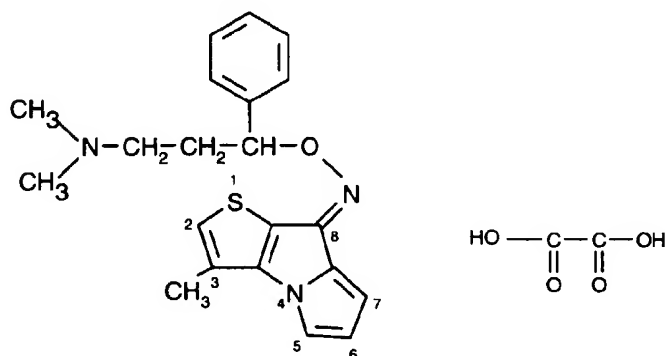
Méthode A :

Ajouter 0,75 g (25 mmol) d'hydruide de sodium à une solution de 1 g (4,89 mmol) de 3-méthyl-8-hydroxy-iminothiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z) (préparation 36) dans 50 ml de benzène. Après 1 heure de chauffage à reflux, ajouter 1,15 g (4,89 mmole) de chlorhydrate de N,N-diméthyl-3-chloro-3-phénylpropylamine et maintenir le reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le précipité est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite puis extrait à l'éther éthylique. Après lavage à l'eau et séchage, la phase organique est mise à sec pour fournir le composé du titre sous forme de base qui est ensuite salifiée dans l'isopropanol par de l'acide oxalique.

Rendement : 6 %

Point de fusion : (oxalate) : 210°C (décomposition)

infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) (oxalate) : 1710 (C=O)



RMN¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,33 multiplet (5H, CH₂ et CH₃) ; 2,70 singulet (6H, N(CH₃)₂) ; 3,00 triplet (2H, CH₂-N) ; 5,30 multiplet (3H, CH, OH, NH⁺) ; 6,10 doublet de doublet (1H, H₆) ; 6,40 doublet de doublet (1H, H₇) ; 7,30 multiplet (6H, H₉ et C₆H₅) ; 7,50 singulet (1H, H₂).

Méthode B :

Porter au reflux 26 heures 1 g de 3-méthyl-8-hydroxy-iminothiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z), 1,15 g de chlorhydrate de N,N-diméthyl-3-chloro-3-phénylpropylamine et 0,8 g d'hydroxyde de sodium dans 100 ml de méthanol. Après refroidissement et élimination du méthanol sous pression réduite, le résidu est extrait à l'éther éthylique puis traité comme pour la méthode A.

Rendement : 15 %

EXEMPLE 40 : 3-méthyl-8-[(2-amino-éthoxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z)Stade A : 3-méthyl-8-[(2-bromo-éthoxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z)

Ajouter successivement 5 g de bromhydrate de 2-aminoxy-1-bromoéthane, 1,5 mole d'acide acétique glacial et 1,6 ml de pyridine à une suspension de 1,43 g de 3-méthyl-8H-thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a] pyrrol-2-one (préparation 29) dans 70 ml d'éthanol. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures puis l'éthanol est éliminé sous pression réduite et le résidu extrait par 100 ml d'éther éthylique. Après lavage à l'eau, séchage, mise à sec et réempatage dans un mélange éther éthylique/éther de pétrole, 1:1, on obtient le produit du titre sous forme d'une poudre.

Rendement : 23 %

Point de fusion : 92°C

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 2950, 2900, 1490

Stade B : 3-méthyl-8-[(2-phthalimido-éthoxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z)

Ajouter 0,98 g de phthalimide de potassium à une solution de 1,64 g de 8-[(2-bromo-éthoxy)imino] thiéno [2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z) dans 30 ml de diméthylformamide, puis chauffer le mélange au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est versé sur 200 ml d'eau puis extrait par 300 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal puis concentrée et le résidu repris par un minimum d'éther éthylique puis filtré et séché.

Rendement : 55 %

Point de fusion : 157°C (acétonitrile/isopropanol, 8:2)

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 1710 (C=O)

Stade C : 3-méthyl-8-[(2-amino-éthoxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z)

Ajouter 0,3 ml (6,1 mmol) d'hydrate d'hydrazine à une solution de 0,85 (2,2 mmol) de 3-méthyl-8-[(2-phthalimido-éthoxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z) dans 50 ml d'un mélange éthanol/isopropanol, 1:1. Le milieu réactionnel est porté au reflux. Après 30 minutes de reflux, ajouter 0,3 ml d'hydrate d'hydrazine et reporter 90 minutes au reflux. Rajouter 0,5 ml d'hydrate d'hydrazine pendant les 90 minutes de reflux. Après refroidissement du milieu réactionnel, le précipité formé est éliminé par filtration et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est extrait à l'éther éthylique et la phase étherée lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, traitée au charbon animal et concentrée pour fournir 200 mg du produit du titre sous forme d'huile (base).

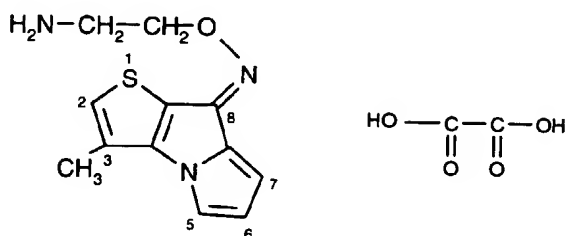
Préparation du sel d'oxalate :

Reprendre l'huile précédemment obtenue dans 40 ml d'isopropanol puis ajouter 90 mg d'acide oxalique et chauffer à reflux pendant 15 minutes. Après refroidissement, isoler le précipité formé par filtration, et le laver avec de l'isopropanol puis de l'éther éthylique anhydre.

Rendement : 18 %

Point de fusion (oxalate) : 200°C : décomposition (acétonitrile)

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 1720 cm⁻¹ (C=O)



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,37 singulet (3H, CH₃) ; 3,20 triplet (2H, CH₂-N) ; 4,37 triplet (2H, O-CH₂) ; 6,20 multiplet (5H, H₆, NH₃⁺ et OH) ; 6,50 doublet de doublet (1H, H₇) ; 7,23 doublet de doublet (1H, H₉) ; 7,50 singulet (1H, H₂).

EXEMPLE 41 : 3-méthyl-8-[(2-(N-benzylamino)éthoxy)imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a] pyrrole (Z)

Additionner successivement 1 g (3,2 mmole) de 3-méthyl-8-[(2-bromo-éthoxy)imino]thiéno[2,3-d] pyrrolo[1,2-a] pyrrole (Z), 0,53 g (3,8 mmole) de carbonate de potassium et 0,51 g (4,8 mmole) de benzylamine dans 20 ml de N,N-diméthylformamide. Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 3 heures puis après refroidissement versé sur 100 ml d'eau et extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée

au charbon animal puis concentrée sous pression réduite pour fournir 0,7 g du produit du titre sous forme d'huile (base).

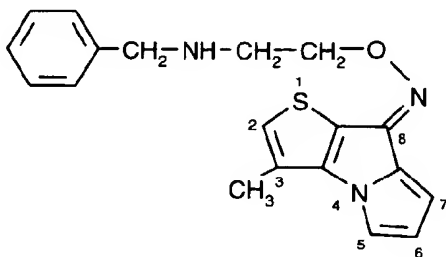
Préparation du sel d'oxalate

Reprendre l'huile précédemment obtenue dans 80 ml d'isopropanol puis ajouter 0,2 g d'acide oxalique et porter le milieu réactionnel au reflux pendant 30 minutes. Après refroidissement, isoler le précipité formé par filtration et le laver avec de l'isopropanol puis de l'éther éthylique anhydre.

Rendement : 25 %

Point de fusion (oxalate) : 190°C décomposition (acétonitrile)

Infra-rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 1715 (C=O)



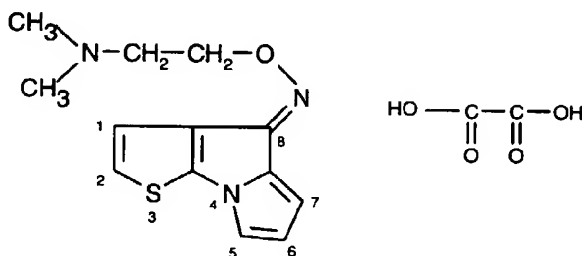
RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,43 singulet (3H, CH₃) ; 3,47 triplet (2H, CH₂-NH) ; 4,30 singulet (2H, CH₂- ϕ) ; 4,60 triplet (2H, OCH₂) ; 6,27 doublet de doublet (1H, H₆) ; 6,57 doublet de doublet (1H, H₇) ; 6,77 multiplet (3H, NH₂⁺, OH) ; 7,30 doublet de doublet (1H, H₅) ; 7,47 multiplet (6H, H₂, C₆H₅).

EXEMPLE 42 : 8-[[2-(N,N-diméthylamino)éthoxy]imino]thiéo[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z)

En procédant comme pour l'exemple 3 mais en remplaçant le 8-hydroxy-imino-3-méthylthiéo[2,3-d] pyrrolo[1,2-a] pyrrole (Z) par le 8-hydroxy-iminothiéo[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (préparation 53) on obtient le composé du titre sous forme d'oxalate avec un rendement de 70 %.

Point de fusion (oxalate) : > 260°C décomposition (acétonitrile)

Infra-rouge : ν cm⁻¹ (KBr) (oxalate) : 1725 (C=O), 1635 (C=N), 1500, 1090, 960, 900, 835



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,75 singulet (6H, 2xCH₃) ; 3,4 multiplet (2H, CH₂) ; 4,6 multiplet (2H, CH₂) ; 6,12 doublet de doublet (1H, H₇) ; 6,35 doublet de doublet (1H, H₈) ; 7,05 doublet (1H, H₂) ; 7,20 doublet (1H, H₁) ; 7,25 doublet de doublet (1H, H₆) ; 10,4 singulet (1H, OH).

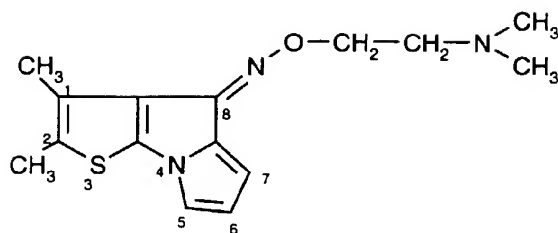
EXEMPLE 43 : 8-[[2-(N,N-diméthylamino)éthoxy]imino]-1,2-diméthylthiéo[3,2-d]pyrrolo [1,2-a]pyrrole

En procédant comme pour l'exemple 42 mais en partant du 1,2-diméthyl-8-hydroxyiminothiéo[3,2-d] pyrrolo [1,2-a]pyrrole (préparation 52), on obtient le composé du titré sous forme d'oxalate avec un

rendement : 38%

Point de fusion (oxalate) : 176°C (acétonitrile)

Infra-rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3380, 1710



RMN ^1H : δ (ppm) (DMSO d_6) : 2,13 singulet (3H, $\text{CH}_3(1)$) ; 2,30 singulet (3H, $\text{CH}_3(2)$) ; 2,77 singulet (6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,40 triplet (2H, CH_2N) ; 4,53 triplet (2H, OCH_2) ; 6,20 doublet de doublet (1H, H_6) ; 6,40 multiplet (2H, OH, NH^+) ; 7,67 doublet de doublet (1H, H_7) ; 7,27 doublet de doublet (1H, H_5).

EXEMPLES 44 à 47

En procédant comme pour l'exemple 42 on obtient :

EXEMPLE 44 : 8-[(2-morpholino-éthyloxy)imino]thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

EXEMPLE 45 : 8-[(3-(N,N-diméthylamino)-1-phényl-n-prop-1-yloxy)imino]thiéno[3,2-d]pyrrolo [1,2-a]pyrrole

EXEMPLE 46 : 8-[(2-amino-éthyloxy)imino]thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

EXEMPLE 47 : 1,2-diméthyl 8-[(2-amino-éthyloxy)imino]thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

EXEMPLE 48 : 8-[(3-isopropylamino-2-hydroxy-n-prop-1-yloxy)imino]thiéno[3,2-d]pyrrolo [1,2-a]pyrrole

En procédant comme pour l'exemple 1, on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 49 : 7-chloro-9-[(2-(N,N-diméthylamino)éthyloxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

Additionner successivement 5 ml d'eau, 0,94 g (6,5 mmol) de chlorhydrate de 1-chloro-2-(N,N-diméthylamino)éthane et 1,19 g (5,44 mmol) de 7-chloro-9-hydroxy-iminopyrrolo[1,2-a]indole (préparation 46) à une solution de 1,56 g (14,7 mmol) de carbonate de sodium dans 100 ml d'acétone, puis chauffer le milieu réactionnel à reflux pendant 36 heures. L'acétone est éliminée sous pression réduite et le résidu repris par 50 ml d'eau et extrait à l'éther éthylique. La phase étherée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, décolorée au charbon animal puis mise à sec pour donner le produit du titre sous forme d'une huile (base).

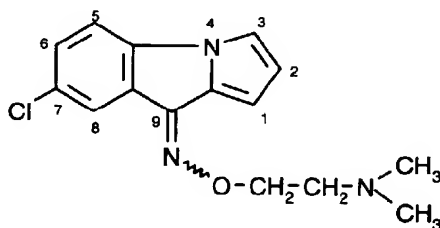
Préparation du sel d'oxalate :

L'huile précédemment obtenue est reprise par 50 ml d'isopropanol puis 1 équivalent d'acide oxalique est ajouté et le milieu chauffé 15 minutes à 40°C. Après refroidissement, le précipité formé est isolé par filtration puis séché pour fournir le sel d'oxalate du composé du titre.

Rendement global (oxalate) : 23%

Point de fusion (oxalate) : 176°C (acétonitrile)

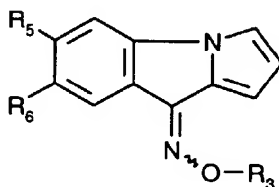
Infra rouge : ν cm^{-1} (KBr) : 3410 (OH) ; 3030 (CH) ; 1710 (C=O)



RMN ^1H : δ (ppm) (DMSO d_6) : 2,80 singulet (6H, 2 x CH_3) ; 3,45 multiplet (2H, $\text{CH}_2\text{-N}$) ; 4,62 multiplet (2H, O-CH_2) ; 6,38 doublet de doublet (1H, H_2) ; 6,82 doublet de doublet (1H, H_1) ; 7,55 multiplet (4H, H_3 , C_6H_3) ; 10,28 (m, 2H, CO_2H)

EXEMPLES 50 à 57

En procédant de la même façon que pour l'exemple 49 mais en utilisant l'aminohalogéno-alkyle et le 9-hydroxy-
iminopyrrolo[1,2-a]indole appropriés on obtient les composés des exemples suivants :



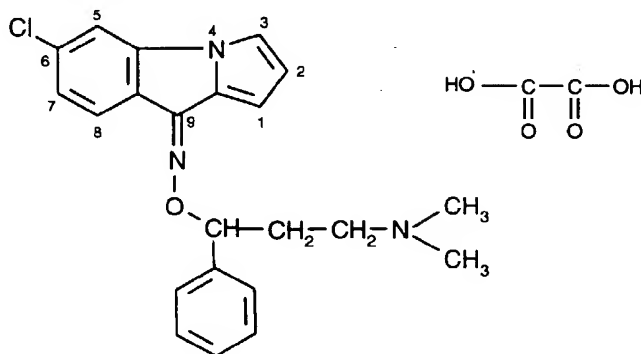
Ex.	R ₅	R ₆	R ₃	Sel	Rendement	Point de fusion	Infra rouge	RMN δ (ppm) (DMSO d ₆)
50	H	Cl		oxalate, H ₂ O	37 %	150°C (sublimation) (acétonitrile)	3400 (OH) ; 1610 (C=N)	2,80 (s, 3H) ; 3,20-2,30-1,90 (m, 9H) ; 4,47 (m, 2H) ; 6,50 (m, 5H) ; 7,50 (m, 3H)
51	H	Cl		fumarate, H ₂ O	17 %	138°C (acétonitrile)	3420 (OH) ; 1610 (C=N)	1,30 (m, 3H) ; 2,50 (s, 6H) ; 2,93- 3,38 (m, 2H) ; 4,43 (m, 1H) ; 6,32 (dd, 1H) ; 6,50 (2H) ; 6,70 (dd, 1H) ; 7,53 (m, 4H)
52	H	CH ₃		oxalate	12 %	135°C (acétonitrile)	3410 (OH) ; 1600 (C=N)	1,35 (d, 3H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,80 (s, 6H) ; 3,80-3,37 (m, 1H) ; 4,87-4,53 (m, 2H) ; 6,03 (m, 2H) ; 6,37 (dd, H ₂) ; 6,77 (dd, 1H) ; 7,53-7,43-7,30 (m, 4H)
53	H	CH ₃		oxalate	40 %	190°C (acétonitrile)	3410 (OH) ; 1615 (C=N)	2,03 (m, 6H) ; 2,35 (s, 3H) ; 2,78 (s, 3H) ; 3,25 (m, 4H) ; 4,61 (m, 1H) ; 6,21 (m, 2H) ; 6,33 (dd, 1H) ; 6,63 (dd, 1H) ; 7,38-7,23 (m, 4H)
54	H	H		oxalate	27 %	183°C (acétonitrile)	3430 (OH) ; 1610 (C=N)	2,80 (s, 6H) ; 3,43 (t, 2H) ; 4,60 (t, 2H) ; 6,33 (dd, 1H) ; 6,75 (dd, 1H) ; 7,63-7,15 (m, 5H)
55	H	H		oxalate	41 %	142°C (acétonitrile)	3400 (OH) ; 1610 (C=N)	1,37 (d, 3H) ; 2,78 (s, 6H) ; 3,75-3,55 (m, 1H) ; 4,55 (m, 2H) ; 6,42 (m, 2H) ; 6,78-6,37 (m, 2H) ; 7,58-7,15 (m, 5H)
56	H	H		oxalate	28 %	157°C (acétonitrile)	3410 (OH) ; 1620 (C=N)	3,28-1,90 (m, 10H) ; 3,53 (t, 2H) ; 4,17 (m, 2H) ; 6,55 (m) ; 6,33 (dd, 1H) ; 6,73 (dd, 1H) ; 7,53-7,10 (m, 5H)
57	Cl	H		0,5 oxalate, H ₂ O	46 %	160°C (acétonitrile)	3420 (OH) ; 1600 (C=N)	1,33 (d, 3H) ; 2,77 (s, 6H) ; 3,73-3,27 (m, 1H) ; 4,53 (m, 2H) ; 6,40 (dd, 1H) ; 6,78 (dd, 1H) ; 7,23 (m, 3H) ; 7,63-7,53 (m, 2H) ; 7,77 (d, 1H)

EXEMPLE 58 : 6-chloro-9-[[3-(N,N-diméthylamino)-1-phényl-n-prop-1-yloxy]imino]pyrrolo[1,2-a] indole

En procédant comme pour l'exemple 39 mais en remplaçant le 3-méthyl-8-hydroxy-imino thiéno[2,3-d] pyrrolo [1,2-a]pyrrole (Z) par le 6-chloro-9-hydroxy-iminopyrrolo[1,2-a]indole, on obtient le composé du titre dont le sel d'oxalate est préparé avec un rendement global de 23 %.

Point de fusion (oxalate) : 120°C décomposition

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 1705 (C=O)



RMN ¹H : δ (ppm) (DMSO d₆) : 2,50 triplet (2H, CH₂-N) ; 2,73 singulet (6H, N(CH₃)₂) ; 3,13 quadruplet (2H, CH₂) ; 5,07 multiplet (2H, OH, NH⁺) ; 5,40 multiplet (1H, CH) ; 6,43 doublet de doublet (1H, H₂) ; 7,87 doublet de doublet (1H, H₁) ; 7,60-7,33 multiplet (8H, C₆H₃ et C₆H₅) ; 7,77 doublet de doublet (1H, H₃)

EXEMPLE 59 : 9-[(2-amino-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indoleStade A : 9-[(2-bromo-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

En procédant comme pour le stade A de l'exemple 40 mais en remplaçant la 3-méthyl-8H-thiéno [3,2-b]pyrrolo [2,1-e]pyrrol-2-one par la pyrrolo[1,2-a]indol-9-one, on obtient le 9-[(2-bromoéthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole avec un rendement de 89 %.

Point de fusion : 65°C

Stade B : 9-[(2-phthalimido-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

En procédant comme pour le stade B de l'exemple 40 mais en remplaçant le 3-méthyl-8-[(2-bromoéthoxy)imino]thiéno[3,2-b]pyrrolo[2,1-e]pyrrole (Z) par le 9-[(2-bromo-éthoxy)imino]pyrrolo [1,2-a] indole on obtient le 9-[(2-phthalimido-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole avec un rendement de 55%.

Point de fusion : 195°C

Stade C : 9-[(2-amino-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

En procédant comme pour le stade C de l'exemple 40 mais en remplaçant le 3-méthyl-8-[(2-phthalimido-éthoxy)imino]thiéno[3,2-b]pyrrolo[2,1-e]pyrrole(Z) par le 9-[(2-phthalimido-éthoxy)imino] pyrrolo[1,2-a]indole on obtient le produit du titre dont on prépare ensuite le sel d'oxalate.

Rendement global (oxalate) : 48%

Point de fusion (oxalate) : 165°C décomposition (acétonitrile)

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3280, 3090, 2940, 1710, 1620

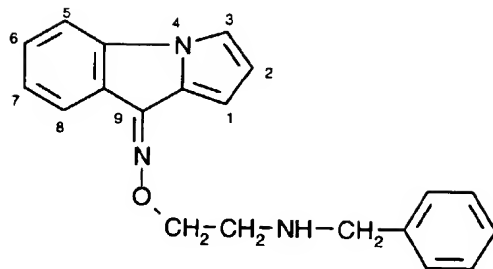
EXEMPLE 60 : 9-[[2(N-benzylamino)éthoxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

En procédant comme pour l'exemple 41 on obtient le composé du titre sous forme de base puis après salification avec de l'acide oxalique sous forme d'oxalate.

Rendement global (oxalate) : 16 %

Point de fusion (oxalate) : 230°C décomposition (acétonitrile)

Infra rouge : ν cm⁻¹ (KBr) : 3200, 2830, 1710, 1620, 1480



RMN ^1H : δ (ppm) (DMSO d_6) : 3,33 multiplet (2H, CH_2NH) ; 4,20 singulet (2H, $\text{CH}_2\text{-}\phi$) ; 4,57 multiplet (2H, CH_2O) ; 6,33 doublet de doublet (1H, H_2) ; 6,77 doublet de doublet (1H, H_1) ; 7,06 multiplet (2H, NH^+ , OH) ; 7,40 multiplet (10H, C_6H_5 , H_3 , H_5 , H_6 , H_7 , H_8).

EXEMPLES 61 à 63

En procédant comme pour l'exemple 59 on obtient :

EXEMPLE 61 : 6-chloro-9-[(2-amino-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 62 : 7-chloro-9-[(2-amino-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 63 : 7-méthyl-9-[(2-amino-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 64 à 67 :

En procédant comme pour l'exemple 49 on obtient :

EXEMPLE 64 : 9-[(2-morpholino-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 65 : 9-[(2-pipéridino-éthoxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 66 : 7-chloro-9-[[2-(N,N-diéthylamino)éthoxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 67 : 7-méthyl-9-[[3-(N,N-diméthylamino)-2-méthyl-n-prop-1-yloxy]imino]pyrrolo[1,2-a] indole

EXEMPLE 68 et 69

En procédant comme pour l'exemple 1 on obtient :

EXEMPLE 68 : 9-[(3-isopropylamino-2-hydroxy-n-prop-1-yloxy)imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 69 : 7-méthyl-9-[(3-isopropylamino-2-hydroxy-n-prop-1-yloxy)imino]pyrrolo [1,2-a]indole

EXEMPLES 70 à 72 :

En procédant comme pour les exemples 41 et 39, on obtient :

EXEMPLE 70 : 8-[[2-(N-indan-2-ylamino)éthoxy]imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

EXEMPLE 71 : 3-méthyl-8[[3-(N-indan-2-ylamino)-1-phénylprop-1-yloxy]imino]thiéno[2,3-d] pyrrolo[1,2-a] pyrrole

EXEMPLE 72 : 8-[[2-(N-méthyl-N-(3-trifluorométhyl)phénylprop-2-yl)éthoxy]imino]-3-méthylthiéno [2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole

EXEMPLES 73 à 80 :

En procédant comme pour l'exemple 49, on obtient :

EXEMPLE 73 : 9-[[2-(N-benzylamino)n-prop-1-yloxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 74 : 9-[[2-(N-benzylamino)-2-isobutyl-éthoxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 75 : 9-[[2-(N-benzylamino)-2-phényléthoxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 76 : 9-[[2-(N-benzyl-N-méthylamino)-2-phényléthoxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 77 : 9-[[2-(N-phénylamino)-2-isobutyléthoxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 78 : 9-[[2-(N-phénéthylamino)-n-prop-1-yloxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 79 : 9-[[2-(N-méthylamino)-2-phénéthyl]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

EXEMPLE 80 : 9-[[2-(N-indan-2-ylamino)éthoxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION**EXEMPLE A : ETUDE DE LIAISON AUX RECEPTEURS DES COMPOSES DE L'INVENTION**

A-1 : Etude de liaison des composés de l'invention aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃

La liaison des composés de l'invention aux récepteurs 5-HT₃ a été déterminée pour chaque composé par la mesure du déplacement du ³H-zacopride (ligand spécifique des récepteurs 5-HT₃) dans des homogénats d'area postrema de rat.

PROTOCOLE:

Des aliquotes (50-100 µl) d'une suspension membranaire (2,5-5,0 mg de protéines/cm³) sont mises à incuber pendant 30 min à 25°C dans un tampon Tris-HCl, 25 mM, pH 7,4, en présence de 0,3-0,4 nM de ³H-zacopride (83 ci/mmol) (volume total : 0,5 cm³). L'incubation est arrêtée par filtration des échantillons au travers de filtres Whatman GF/B qui sont ensuite lavés et séchés. La radioactivité retenue sur les filtres est finalement comptée par spectrométrie en milieu liquide (Aquasol). La liaison non spécifique est estimée dans les mêmes conditions à partir d'échantillons contenant en plus 1 µM d'ondansetron (antagoniste 5-HT₃). Les courbes de déplacement obtenues en ajoutant des concentrations croissantes d'un composé à tester dans le milieu d'incubation sont analysées pour déterminer l'affinité des composés à tester pour les récepteurs 5-HT₃.

A-2: Etude de la liaison des composés de l'invention au site de recapture de la sérotonine ainsi qu'aux récepteurs sérotoninergiques 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₂, 5-HT_{2C}, 5HT₄

La liaison des composés de l'invention est mesurée, selon les méthodes conventionnelles.

- pour le site de recapture de la sérotonine par le déplacement de ³H-paroxétine dans le cerveau de rat dont on a enlevé le cervelet,
- pour les récepteurs 5-HT₁ par le déplacement de 5-OH tryptamine dans le cortex frontal et le striatum de porc,
- pour les récepteurs 5-HT_{1A}, par le déplacement de 8-OH-DPAT dans des homogénats d'hippocampe de rat,
- pour les récepteurs 5-HT_{1B}, par le déplacement de 5-hydroxytryptamine des homogénats de cortex, striatum, et globus pallidus de rat,
- pour les récepteurs 5-HT_{1D}, par le déplacement de 5-OH-tryptamine dans des homogénats de cortex, de striatum et de globus pallidus du rat,
- pour les récepteurs 5-HT₂, par le déplacement d'aminoiodo kétansérine dans des homogénats de cortex frontal de rat,
- pour les récepteurs 5-HT_{2C}, par le déplacement de N-méthyl mésulergine dans des homogénats de cortex frontal et d'hippocampe de rat,

- pour les récepteurs 5-HT₄ par le déplacement de GR 113808 dans le striatum ou l'hippocampe de cobaye.

CONCLUSION

Il apparaît que les composés de l'invention possèdent une très forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ et/ou 5HT_{2C} ainsi que pour les sites de recapture de la sérotonine. Cette forte affinité se double d'une haute sélectivité par rapport aux autres récepteurs sérotoninergiques.

Les valeurs de IC₅₀ obtenues pour les composés de l'invention sont rassemblées dans le tableau (I) suivant:

- Tableau (I) -

Valeurs de IC ₅₀ obtenues pour les sites de recapture de la sérotonine et les récepteurs sérotoninergiques								
Ex.	IC ₅₀ (M)							
	Sites de recapture de la sérotonine	5-HT ₁	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT ₂	5-HT _{2C}	5-HT ₃
3	1,2.10 ⁻⁷	2,2.10 ⁻⁶	5,8.10 ⁻⁶	2,7.10 ⁻⁶	4,8.10 ⁻⁷	3,1.10 ⁻⁶	2,1.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻¹⁰
4	8,9.10 ⁻⁷	5,5.10 ⁻⁷	4,8.10 ⁻⁷	6,1.10 ⁻⁷	4,1.10 ⁻⁷	5,0.10 ⁻⁶	8,2.10 ⁻⁷	3,5.10 ⁻⁹
13	6,0.10 ⁻⁷	1,6.10 ⁻⁵	> 10 ⁻⁴	3,1.10 ⁻⁵	1,1.10 ⁻⁵	1,4.10 ⁻⁵	1,0.10 ⁻⁶	2,0.10 ⁻⁹
14	1,1.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻⁵	2,2.10 ⁻⁵	3,2.10 ⁻⁵	7,0.10 ⁻⁶	4,2.10 ⁻⁵	1,8.10 ⁻⁵	2,5.10 ⁻⁹
15	1,3.10 ⁻⁷	1,1.10 ⁻⁵	2,1.10 ⁻⁵	6,4.10 ⁻⁶	4,0.10 ⁻⁶	1,3.10 ⁻⁵	8,4.10 ⁻⁷	5,0.10 ⁻⁹
17	3,0.10 ⁻⁷	3,0.10 ⁻⁶	1,6.10 ⁻⁶	3,6.10 ⁻⁶	3,2.10 ⁻⁶	3,7.10 ⁻⁶	7,1.10 ⁻⁷	2,0.10 ⁻⁹
18	2,6.10 ⁻⁷	5,1.10 ⁻⁶	5,7.10 ⁻⁶	1,4.10 ⁻⁵	7,5.10 ⁻⁶	5,2.10 ⁻⁶	1,2.10 ⁻⁶	4,0.10 ⁻⁹
22	1,1.10 ⁻⁷	6,9.10 ⁻⁶	9,0.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻⁵	6,4.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻⁵	1,6.10 ⁻⁶	1,0.10 ⁻⁹
23	5,0.10 ⁻⁶	9,6.10 ⁻⁶	5,2.10 ⁻⁵	2,4.10 ⁻⁵	1,1.10 ⁻⁵	1,4.10 ⁻⁵	2,0.10 ⁻⁶	5,4.10 ⁻⁹
39	7,2.10 ⁻⁸	1,0.10 ⁻⁵	1,1.10 ⁻⁵	>10 ⁻⁴	6,7.10 ⁻⁶	2,2.10 ⁻⁶	6,1.10 ⁻⁸	2,0.10 ⁻⁷
40	5,8.10 ⁻⁷	9,0.10 ⁻⁷	3,1.10 ⁻⁶	9,2.10 ⁻⁷	2,7.10 ⁻⁶	1,5.10 ⁻⁵	1,8.10 ⁻⁷	2,4.10 ⁻⁸
41	1,1.10 ⁻⁷	2,7.10 ⁻⁶	9,2.10 ⁻⁶	4,4.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻⁵	4,1.10 ⁻⁶	4,13.10 ⁻⁷	2,9.10 ⁻⁸
49	1,2.10 ⁻⁵	2,4.10 ⁻⁶	2,1.10 ⁻⁵	1,4.10 ⁻⁶	3,1.10 ⁻⁶	7,6.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻⁵	8,6.10 ⁻⁸
52	1,3.10 ⁻⁵	2,0.10 ⁻⁶	3,3.10 ⁻⁶	3,8.10 ⁻⁶	8,1.10 ⁻⁷	8,4.10 ⁻⁶	2,3.10 ⁻⁶	4,4.10 ⁻⁸
53	2,4.10 ⁻⁵	8,3.10 ⁻⁶	1,4.10 ⁻⁵	3,5.10 ⁻⁵	5,5.10 ⁻⁶	2,2.10 ⁻⁵	6,0.10 ⁻⁶	3,7.10 ⁻⁸
54	9,3.10 ⁻⁷	1,4.10 ⁻⁷	1,1.10 ⁻⁶	1,1.10 ⁻⁶	6,9.10 ⁻⁷	1,4.10 ⁻⁵	1,4.10 ⁻⁶	5,7.10 ⁻⁹
55	3,2.10 ⁻⁷	2,8.10 ⁻⁶	3,8.10 ⁻⁶	4,4.10 ⁻⁶	1,4.10 ⁻⁶	1,2.10 ⁻⁵	4,1.10 ⁻⁶	5,3.10 ⁻⁹

EXEMPLE B : ETUDE DE L'ACTIVITE ANXIOLYTIQUE - TEST DIT DES CAGES CLAIRES/ OBSCURES CHEZ LA SOURIS

Les effets anxiolytiques des composés de l'invention ont été étudiés selon le test dit des cages claires/obscures chez la souris (Crawley et al. (1981), Pharmacol. Biochem. Behav., 15, pp 695-699).

PROTOCOLE

Il s'agit de deux cages de taille égale (20x20x14 cm) en PVC. L'une est fortement éclairée par une lampe de 100 W (lumière "froide"), l'autre est obscurcie. Les deux cages sont séparées l'une de l'autre au moyen d'un petit tunnel opaque (5x7 cm). Les souris sont individuellement introduites au niveau du tunnel et, dès qu'elles ont pénétré pour la première fois dans la cage obscure, on enregistre, au moyen de claviers reliés à un ordinateur, durant 5 minutes, le temps passé par les animaux dans la cage éclairée ainsi que le nombre des transitions entre la cage obscure et la cage éclairée. Chaque groupe expérimental comprend au minimum 15 animaux.

RESULTATS

Les composés de l'invention administrés par voie intrapéritonéale entraînent par rapport au témoin une augmentation du temps passé par la souris dans la cage éclairée ainsi qu'une augmentation du nombre de transitions entre la cage obscure et la cage éclairée. Cette augmentation significative des deux paramètres étudiés montre la remarquable activité anxiolytique des composés de l'invention.

- Tableau II -

Etude de l'activité anxiolytique	
(Test des cages claires/obscurées)	
(Résultats en pourcentage par rapport au groupe témoin)	
Exemple 22	Dose : 15 mg/kg, voie i.p.)
Temps passé dans la cage éclairée	+ 92% *
Nombre de passages	+ 76% *

*: p < 0,5

EXEMPLE C : ETUDE DE L'ACTIVITE ANTIDEPRESSIVE. TEST DIT DE LA NAGE FORCEE CHEZ LA SOURIS.

Les effets antidépresseurs des composés de l'invention ont été étudiés selon le test de la nage forcée chez la souris. (Behavioural despair in mice : a primary screening test for antidepressants, Porsolt R.D. et al, Arch. Int. Pharmacodyn., (1977), 229, pp. 327-336).

PROTOCOLE

Les animaux sont placés pendant 6 minutes dans un cylindre contenant de l'eau, et duquel il ne peuvent pas s'échapper. La durée d'immobilité des animaux est mesurée pendant les 4 dernières minutes du test. Les composés à tester sont administrés en une seule prise avant le test (l'imipramine étant utilisée en tant que composé de référence).

RESULTATS

L'immobilité de la souris dans l'eau reflète un état dépressif dû à la situation dans laquelle elle se trouve (situation d'aversion qu'elle ne peut changer). Les composés de l'invention diminuent très significativement par rapport aux témoins la durée d'immobilité des animaux ce qui, dans ce test, est révélateur de propriétés antidépresseives.

- Tableau III -

Etude de l'activité antidépressive		
(Test de la nage forcée)		
(Durée d'immobilité exprimée en pourcentage par rapport au groupe témoin)		
Exemple	Dose (mg/kg, voie i.p.)	
	32	64
3	-39% *	-86% ***
39	-53% **	-

*: p < 0,5

**: p < 0,01

***: p < 0,001

EXEMPLE D : COMPRIMES DOSES A 5 MG D'OXALATE DE 3-METHYL-8-[[2-(N,N-DIMETHYLAMINO)ETHYLOXY]IMINO}THIENO[3,2-b]PYRROLO[1,2-a]PYRROLE (Z)

Formule de préparation pour 1000 comprimés

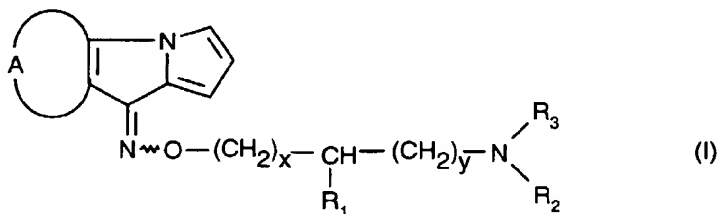
oxalate de 3-méthyl 8-[[2-(N,N-diméthylamino)éthoxy]imino}thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole (Z)	5 g
--------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

(suite)

Amidon de maïs	70 g
Amidon de blé	70 g
Lactose	300 g
Stéarate de magnésium	1 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

Revendications

1. Composés de formule générale (I) :

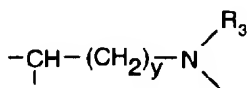


dans laquelle

• R_1 est choisi parmi :

- hydrogène,
- alkyle,
- alcényle,
- cycloalkyle,
- cycloalkylalkyle dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
- hydroxy,
- alkoxy,
- phényle éventuellement substitué,
- phénylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
- phénoxy éventuellement substitué, et
- phénylalkoxy éventuellement substitué dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,

ou bien R_1 forme avec R_2 et la chaîne

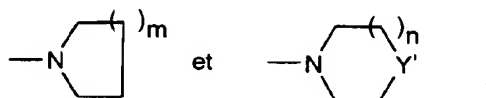


qui les porte un système cyclique azoté comportant de 5 à 8 sommets,

• R_2 et R_3 sont choisis chacun indépendamment l'un de l'autre parmi :

- hydrogène,
- alkyle,
- alcényle,
- cycloalkyle,
- indanyle éventuellement substitué,
- cycloalkylalkyle dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
- phényle éventuellement substitué, et
- phénylalkyle éventuellement substitué dont la chaîne alkyle linéaire ou ramifiée comporte de 1 à 4 atomes de carbone,

ou bien R_2 et R_3 forment ensemble avec l'atome d'azote qui les porte un système hétérocyclique choisi parmi :



avec :

m nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,

n nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, ou 2,

Y' étant choisi parmi l'oxygène, le soufre et le groupement $>N-R_4$,

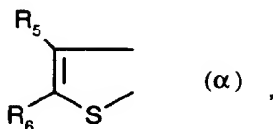
R_4 étant choisi parmi :

- hydrogène,
- alkyle, et
- $-(CH_2)_\sigma$ -phényle éventuellement substitué, avec σ nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,

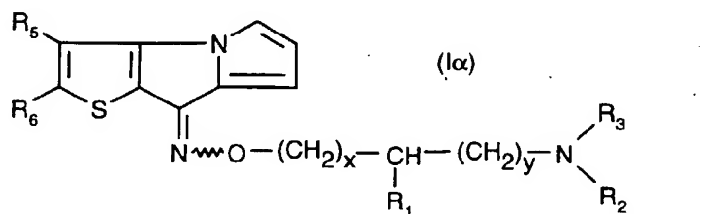
- x et y représentent des nombres entiers identiques ou différents pouvant prendre chacun indépendamment l'un de l'autre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,

- A représente :

* soit un groupement de formule (α) :



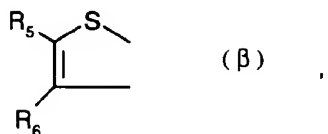
et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a] pyrrole de formule générale (I_{α}) :



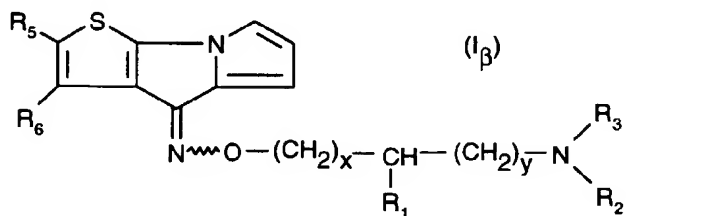
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , x , et y sont tels que définis précédemment et R_5 et R_6 , identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement choisi parmi :

- hydrogène,
- alkyle,
- hydroxy,
- alkoxy,
- halogène,
- trifluorométhyle,
- alkoxy-carbonyle,
- $-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué avec p nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4, et
- $-O-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué avec p' nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,

* soit un groupement de formule (β) :

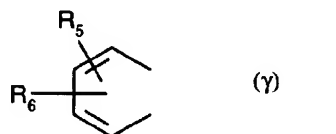


et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a] pyrrole de formule générale (I_β) :

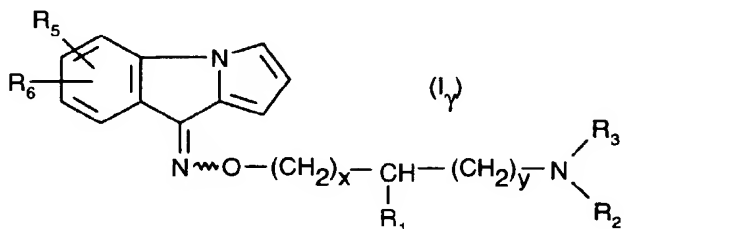


dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, x et y sont tels que définis précédemment,

* soit un groupement de formule (γ) :



et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un pyrrolo[1,2-a]indole de formule générale (I_γ) :



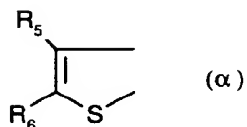
dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₅, R₆, x et y sont tels que définis précédemment,

- leurs isomères cis ou trans au niveau de l'éther d'oxime,
- leur énantiomères ou diastéréoisomères, et
- leurs hydrates et/ou sels d'addition à un acide ou à une base, pharmaceutiquement acceptables,

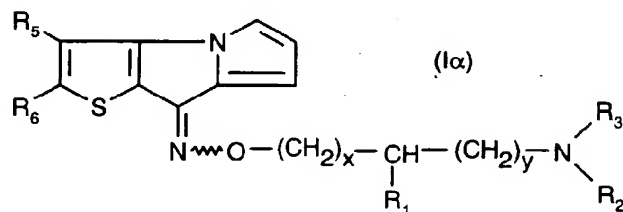
étant entendu que, sauf précision contraire :

- les termes "alkyle", et "alkoxy" représentent des groupements linéaires ou ramifiés possédant de 1 à 6 atomes de carbone,
- le terme "alcényl" représente un groupement carboné insaturé linéaire ou ramifié possédant de 2 à 6 atomes de carbone,
- le terme "cycloalkyle" représente un système carboné cyclique comportant de 3 à 8 sommets,
- les expressions "indanyle éventuellement substitué", "phényle éventuellement substitué", "phénoxy éventuellement substitué", "phénylalkyle éventuellement substitué", "(CH₂)_σ-phényle éventuellement substitué", "(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué", "-O-(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué" et "phénylalkoxy éventuellement substitué", signifient que le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, halogène, trifluorométhyle, nitrile et nitro.

2. Composés selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement de formule (α) :



et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un thiéno [2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole de formule générale (I_α) :



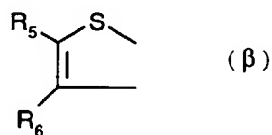
dans laquelle R₁, R₂, R₃, x, et y sont tels que définis dans la revendication 1 et R₅ et R₆, identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement choisi parmi :

- hydrogène,
- alkyle,
- hydroxy,
- alkoxy,
- halogène,
- trifluorométhyle,
- alkoxy-carbonyl,
- -(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué avec p nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,
- -O-(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué avec p' nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,
- leurs isomères cis ou trans au niveau de l'éther d'oxime,
- leur énantiomères ou diastéréoisomères, et
- leurs hydrates et/ou sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptables,

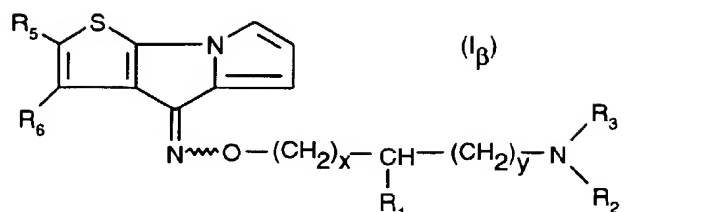
étant entendu que, sauf précision contraire

- les termes "alkyle", et "alkoxy" représentent des groupements linéaires ou ramifiés possédant de 1 à 6 atomes de carbone,
- les expressions "-(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué" et "-O-(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué", signifient que le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, halogène, trifluorométhyle, nitrile et nitro.

3. Composés selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement de formule (β) :



et forme ainsi avec le système hétérocyclique qui le porte un thiéno[3,2-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole de formule générale (I_β) :



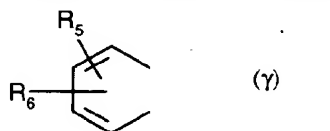
10 dans laquelle R₁, R₂, R₃, x, et y sont tels que définis dans la revendication 1 et R₅ et R₆, identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement choisi parmi :

- 15
- hydrogène,
 - alkyle,
 - hydroxy,
 - 15 - alkoxy,
 - halogène,
 - trifluorométhyle,
 - alkoxy-carbonyl,
 - -(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué avec p nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,
 - 20 - -O-(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué avec p' nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,
 - leurs isomères cis ou trans au niveau de l'éther d'oxime,
 - leur énantiomères ou diastéréoisomères, et
 - leurs hydrates et/ou sels d'addition à un acide ou à une base, pharmaceutiquement acceptables,

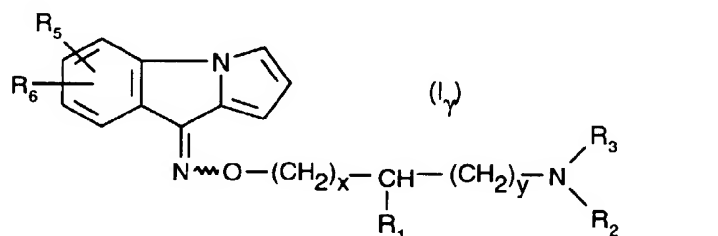
25 étant entendu que, sauf précision contraire :

- 30
- les termes "alkyle", et "alkoxy" représentent des groupements linéaires ou ramifiés possédant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - les expressions "-(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué" et "-O-(CH₂)_p-phényle éventuellement substitué", signifient que le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, halogène, trifluorométhyle nitrile et nitro.

35 4. Composés selon la revendication 1 pour lesquels A représente un groupement de formule (γ) :



40 et forme avec le système hétérocyclique qui le porte un pyrrolo[1,2-a]indole de formule générale (I_γ) :



50 dans laquelle R₁, R₂, R₃, x, et y sont tels que définis dans la revendication 1 et R₅ et R₆, identiques ou différents représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement choisi parmi :

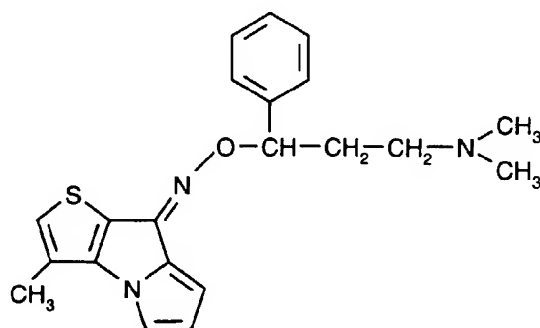
- 55
- hydrogène,
 - alkyle,
 - hydroxy,
 - alkoxy,
 - halogène,
 - trifluorométhyle,

- alkoxy-carbonyle,
 - $-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué avec p nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,
 - $-O-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué avec p' nombre entier pouvant prendre les valeurs 0, 1, 2, 3, ou 4,
- 5
- leurs isomères cis ou trans au niveau de l'éther d'oxime,
 - leur énantiomères ou diastéréoisomères, et
 - leurs hydrates et/ou sels d'addition à un acide ou à une base, pharmaceutiquement acceptables,

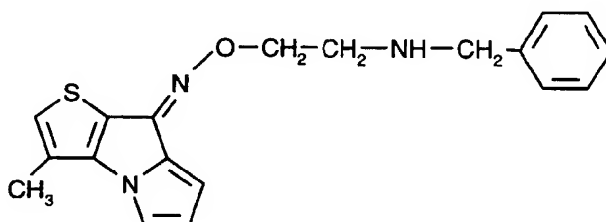
étant entendu que, sauf précision contraire :

- 10
- les termes "alkyle", et "alkoxy" représentent des groupements linéaires ou ramifiés possédant de 1 à 6 atomes de carbone,
 - les expressions " $-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué" et " $-O-(CH_2)_p$ -phényle éventuellement substitué" signifient que le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants identiques ou différents choisis parmi alkyle, alkoxy, hydroxy, halogène, trifluorométhyle nitrile et nitro.
- 15

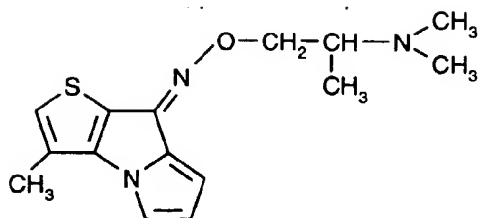
5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 qui est le 3-méthyl-8-[[3-(N,N-diméthylamino)-1-phényl-n-prop-1-yloxy]imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole dont la formule est représentée ci-après, ainsi que ses isomères Z et E et ses énantiomères isolés ou sous forme de mélange et ses sels d'addition à un acide, pharmaceutiquement acceptables.
- 20



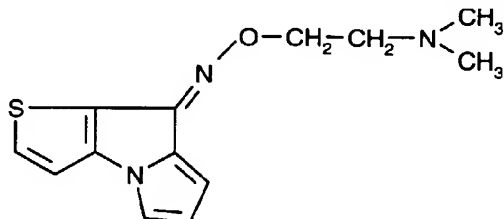
6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 qui est le 3-méthyl-8-[[2-(N-benzylamino)éthoxy]imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole dont la formule est représentée ci-après, ainsi que ses isomères Z et E isolés ou sous forme de mélange et ses sels d'addition à un acide, pharmaceutiquement acceptables.
- 35



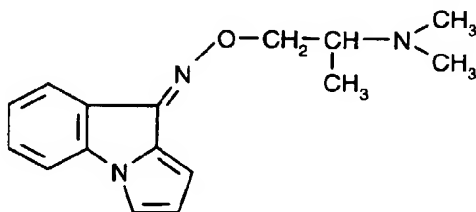
7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 qui est le 3-méthyl-8-[[2-(N,N-diméthylamino)-n-prop-1-yloxy]imino]thiéno[2,3-d]pyrrolo[1,2-a]pyrrole dont la formule est représentée ci-après, ainsi que ses isomères Z et E et ses énantiomères isolés ou sous forme de mélange et ses sels d'addition à un acide. Pharmaceutiquement acceptables.
- 50



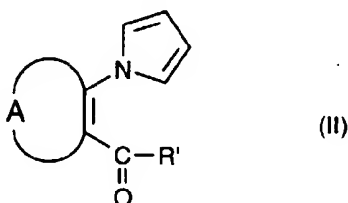
8. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 qui est le 8-[[2-(N,N-diméthylamino)éthoxy]imino]thiénylpyrrole dont la formule est représentée ci-après, ainsi que ses isomères Z et E isolés ou sous forme de mélange et ses sels d'addition à un acide, pharmaceutiquement acceptables.



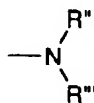
9. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 4 qui est le 9-[[2-(N,N-diméthylamino)-n-prop-1-yloxy]imino]pyrrolo[1,2-a]indole dont la formule est représentée ci-après, ainsi que ses isomères Z et E et ses énantiomères isolés ou sous forme de mélange et ses sels d'addition à un acide, pharmaceutiquement acceptables.



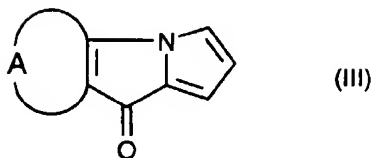
10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou en absence d'un solvant, un composé de formule (II) :



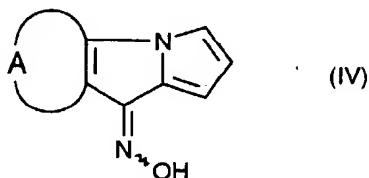
dans laquelle A est tel que défini la revendication 1 et R' représente, un radical hydroxy, alkoxy ou



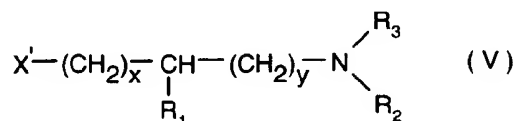
avec R'' et R''' différents de H pouvant être des alkyles ou former ensemble avec l'atome d'azote qui les porte une amine cyclique choisie parmi pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, de manière à obtenir après cyclisation une cétone tricyclique de formule (III) :



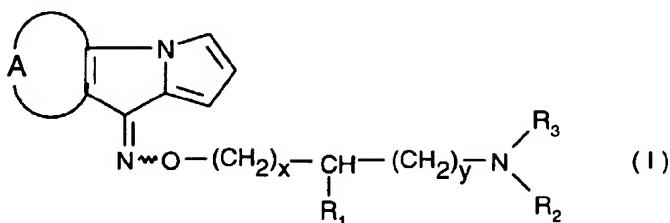
10 dans laquelle A est tel que défini précédemment, que l'on fait ensuite réagir avec de l'hydroxylamine de manière à obtenir l'oxime de formule (IV) :



20 dans laquelle A est tel que défini précédemment et que l'on peut, si nécessaire et si on le désire, séparer en ses isomère E et Z, avant de le faire réagir avec un composé de formule (V) :

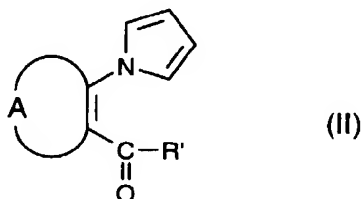


30 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , x et y sont tels que définis la revendication 1 et X' représente un groupement partant, de manière à accéder au composé de formule (I) :

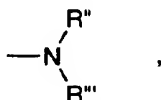


40 dans laquelle A, R_1 , R_2 , R_3 , x et y sont tels que définis précédemment et que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères, et/ou salifier avec un acide ou avec une base, pharmaceutiquement acceptables.

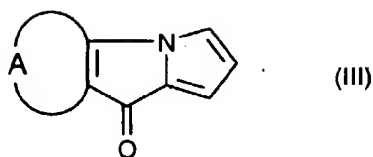
- 45 11. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou en absence d'un solvant, un composé de formule (II) :



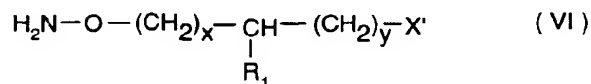
55 dans laquelle A est tel que défini dans la revendication 1 et R' représente un radical hydroxy, alkoxy ou



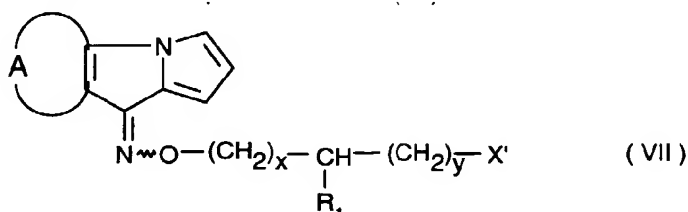
avec R'' et R''' différents de H pouvant être des alkyles ou former ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte une amine cyclique choisie parmi pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, de manière à obtenir après cyclisation une cétone tricyclique de formule (III) :



dans laquelle A est tel que défini précédemment, que l'on fait ensuite réagir avec une amine de formule générale (VI) :

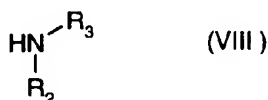


15 dans laquelle R_1 , x et y sont tels que définis la revendication 1 et X' représente un groupement partant, de manière à obtenir un composé de formule (VII) :

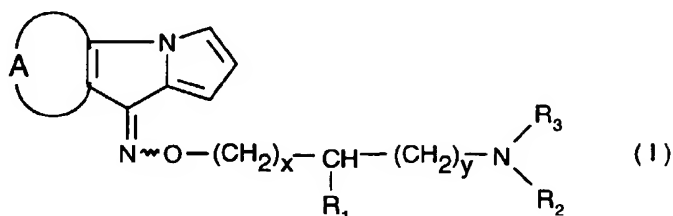


25 dans laquelle A, R_1 , X' , x et y sont tels que définis précédemment que l'on peut :

a) soit faire réagir avec une amine de formule générale (VIII) :

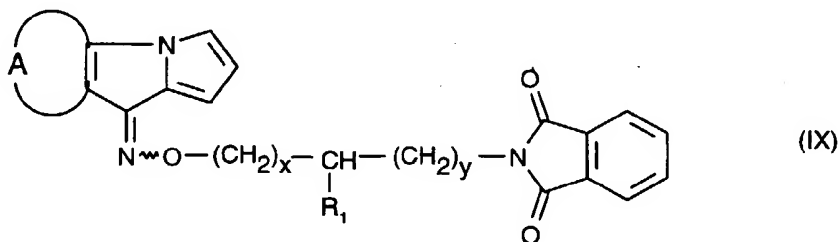


dans laquelle R_2 et R_3 sont tels que définis la revendication 1 de manière à accéder au composé de formule (I) :

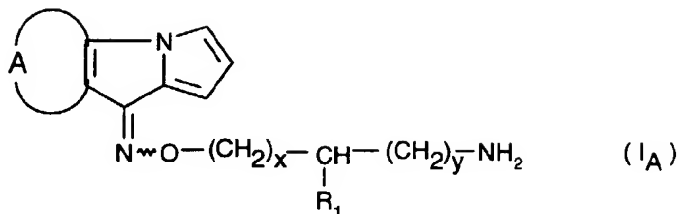


40 dans laquelle A, R_1 , R_2 , R_3 , x et y sont tels que définis précédemment et que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères et/ou transformer avec un acide ou une base, en sels pharmaceutiquement acceptables,

45 b) soit faire réagir avec du phthalimide de potassium de manière à obtenir le phthalimide de formule (IX) :



55 dans laquelle A, R_1 , x et y sont tels que définis précédemment, que l'on hydrolyse ensuite en présence d'hydrazine pour accéder au composé de formule (IA) :

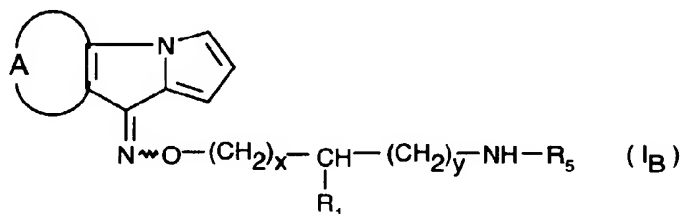


10 dans laquelle A, R₁, x et y sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) pour lesquels R₂=R₃=H, que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères, et/ou transformer avec un acide ou une base, en sels pharmaceutiquement acceptables,

15 composé de formule générale (I_A) que l'on peut si on le désire alkylater avec un composé de formule (X) :

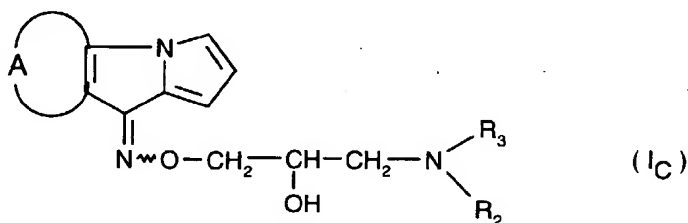


20 dans laquelle X' est tel que défini précédemment et R₅ possède la même signification que R₂ avec la réserve que R₅ ne peut représenter ni un hydrogène ni un phényle éventuellement substitué, de manière à accéder au composé de formule (I_B) :

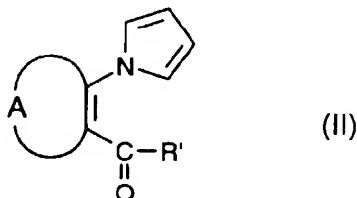


30 dans laquelle A, R₁, R₅, x et y sont tels que définis précédemment, cas particulier des composés de formule (I) que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères et/ou transformer avec un acide ou une base, en sels pharmaceutiquement acceptables.

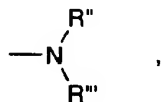
12. Procédé de préparation des composés de formule (I_C) :



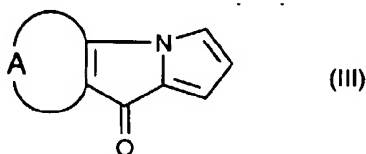
40 cas particulier des composés de formule générale (I) selon la revendication 1 pour lesquels A, R₂ et R₃ sont tels que définis dans la revendication 1 avec x=y=1 et R₁ représentant un groupement hydroxy, caractérisé en ce que l'on cyclise avec de l'oxychlorure de phosphore en présence ou en absence de solvant, un composé de formule (II) :



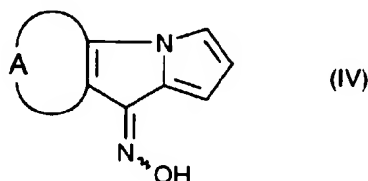
55 dans laquelle A est tel que défini précédemment et R' représente un radical hydroxy, alkoxy ou



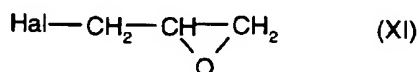
avec R'' et R''' différents de H pouvant être des alkyles ou former ensemble, avec l'atome d'azote qui les porte, une amine cyclique choisie parmi pyrrolidine, pipéridine ou morpholine, de manière à obtenir après cyclisation une cétone tricyclique de formule (III) :



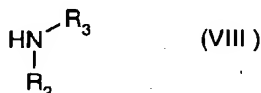
dans laquelle A est tel que défini précédemment, que l'on fait ensuite réagir avec de l'hydroxylamine de manière à obtenir l'oxime de formule générale (IV) :



dans laquelle A est tel que défini précédemment et que l'on peut, si nécessaire et si on le désire, séparer en ses isomères E et Z avant de le faire réagir, après métallation par un hydrure métallique, avec une épihalohydrine de formule (XI) :



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, pour obtenir après réaction du composé intermédiaire ainsi formé avec une amine de formule (VIII) :



dans laquelle R₂ et R₃ sont tels que définis précédemment, un composé de formule (I_C) telle que définie précédemment, que l'on peut si nécessaire et si on le désire séparer en ses isomères Z et E et en ses éventuels énantiomères ou diastéréoisomères, et/ou transformer avec un acide ou une base, en sels pharmaceutiquement acceptables.

13. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un des composés de formule (I) selon la revendication 1, sous forme pure ou sous forme d'un mélange d'isomères ou un de ses sels d'addition avec un acide ou une base, pharmaceutiquement acceptables, en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

14. Composition pharmaceutique selon la revendication 13 utile dans la prévention et le traitement de l'anxiété, de la dépression, du stress, des psychoses, des troubles obsessionnels compulsifs de la schizophrénie, des troubles du système nerveux central, de la migraine, des troubles de la mémoire, des troubles du comportement et de la prise alimentaire, de l'alcoolisme, de la douleur, ainsi que dans la prévention et le traitement du vomissement et des désordres de la vidange gastrique.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 95 40 2865






DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	HETEROCYCLES, vol. 23, no. 6, 1985 pages 1471-1477, C. LAPORTE-WOJCIK ET AL 'Thienopyrrolizines. Synthesis of 4-imino (and 4-amino)-4H-thieno(2,3-b)pyrrolizines' * page 1472 *	1	C07D487/04 C07D495/14 A61K31/40 //(C07D487/04, 209:00, 209:00), (C07D495/14, 333:00,209:00, 209:00)
A	TETRAHEDRON LETTERS., vol. 26, no. 19, 1985 OXFORD GB, pages 2305-2308, S. RAULT ET AL 'A convenient synthesis of new aminopyrroloindoles via an iminium salt' * page 2306 *	1	
A	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 58, no. 1, 1969 pages 138-141, F. J. VILLANI ET AL 'Oximino ethers: Dialkylaminoalkyl derivatives' * page 140; exemple XIX; tableau II *	1	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6) C07D A61K
A	EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY.CHIMICA THERAPEUTICA., vol. 26, no. 9, 1991 CHATENAY-MALABRY FR, pages 939-946, S. RAULT ET AL 'Synthèse et étude préliminaire de l'activité psychotrope d'alkylamino et iminopyrrolo(1,2-a)indoles' * page 939 - page 941 *	1,13,14	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
LA HAYE		28 Février 1996	Voyiazoglou, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

EPO FORM 1503 01.82 (P04C02)

Tricyclic oxime ethers process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them

Patent number: EP0718299
Publication date: 1996-06-26
Inventor: RAULT SYLVAIN (FR); ROBBA MAX (FR); LANCELOT JEAN-CHARLES (FR); PRUNIER HERVE (FR); RENARD PIERRE (FR); PFEIFFER BRUNO (FR); GUARDIOLA-LEMAITRE BEATRICE (FR); RETTORI MARIE-CLAIRE (FR)
Applicant: ADIR (FR)
Classification:
- International: A61K31/00; A61K31/40; A61K31/407; A61K31/445; A61K31/535; A61P1/00; A61P1/08; A61P1/14; A61P25/00; A61P25/04; A61P25/18; A61P25/20; A61P25/22; A61P25/24; A61P25/26; A61P25/28; A61P25/30; A61P25/32; A61P43/00; C07D487/04; C07D495/14; A61K31/00; A61K31/40; A61K31/407; A61K31/445; A61K31/535; A61P1/00; A61P25/00; A61P43/00; C07D487/00; C07D495/00; (IPC1-7): C07D487/04; A61K31/40; C07D495/14; C07D209/00; C07D487/04; C07D209/00; C07D333/00; C07D495/14
- european: C07D487/04; C07D495/14
Application number: EP19950402865 19951219
Priority number(s): FR19940015431 19941222

Also published as:

 US5627203 (A1)
 JP8231554 (A)
 FR2728571 (A1)
 FI956136 (A)
 CN1131155 (A)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract of EP0718299

Ethers of tricyclic oximes of formula (I), their cis and trans isomers, enantiomers and diastereomers, and their hydrates and/or acid or base addn. salts, are new. R1 = H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkyl(1-4C)alkyl, hydroxy, alkoxy, opt. substd. phenyl, opt. substd. phenyl(1-4C)alkyl, opt. substd. phenoxy, or opt. substd. phenyl(1-4C)alkoxy; or R1+R2 form a chain (i) such that a 5-8 atom ring is formed; R2, R3 = H, alkyl, alkenyl, cycloalkyl, opt. substd. indanyl, cycloalkyl(1-4C)alkyl, opt. substd. phenyl, or opt. substd. phenyl(1-4C)alkyl; or NR2R3 = a heterocyclic gp. (ii) or (iii); m = 0-4; n = 0, 1 or 2; Y' = O, S or N-R4; R4 = H, alkyl or opt. substd. (CH2)qphenyl; q, x, y = 0-4; A = a gp. (a), (b) or (c); R5, R6 = H, OH, alkyl, alkoxy, halo, CF3, alkoxycarbonyl, opt. substd. (CH2)p-phenyl or opt. substd. O-(CH2)p'-phenyl; p, p' = 0-4; unless otherwise stated, alkyl, alkoxy = 1-6C; alkenyl = 2-6C; cycloalkyl = 3-8C; opt. substd. = opt. substd. on phenyl by one or more alkyl, alkoxy, OH, halo, CF3, nitrile or nitro.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide